

Dissertation

Totalsynthese von Nosiheptid

zur Erlangung des akademischen Grades *doctor rerum naturalium*

(Dr. rer. nat.)

im Fach Chemie

an der Chemisch-Geowissenschaftlichen Fakultät
der Friedrich-Schiller-Universität Jena

eingereicht von

Dipl.-Chem. Kamil Philip Wojtas

geboren am 22. November 1984 in Kwidzyn

Gutachter: 1. Prof. Dr. Hans-Dieter Arndt (FSU Jena)

2. Prof. Dr. Georg Pohnert (FSU Jena)

3. Prof. Dr. Christoph Schneider (Universität Leipzig)

Datum der Verteidigung: 05. April 2017

Für meine Familie

„Auf diesem beweglichen Erdball ist doch nur
in der wahren Liebe, der Wohltätigkeit und
den Wissenschaften die einzige Freude und Ruhe.“

J. W. v. Goethe im November 1781

Inhaltsverzeichnis

1 Allgemeine Einleitung	1
1.1 Warum und wofür Totalsynthese?	2
1.2 Totalsynthese im Rahmen dieser Arbeit	5
1.3 Thiopeptidantibiotika	6
1.3.1 Strukturelle Merkmale	6
1.3.2 Biologische Aktivität	8
1.4 Totalsynthesen von Thiopeptidantibiotika	10
1.4.1 Diskussion der Totalsynthese von Baringolin	12
1.5 Nosiheptid als Syntheseziel	17
1.5.1 Strukturcharakteristika und verwandte Moleküle	17
1.5.2 Bisherige synthetische Ansätze	19
1.5.3 Retrosynthetische Analyse von Nosiheptid nach Lu und Riedrich	20
1.5.4 Thiazol-Synthesen durch Aza-Wittig-Ringschlüsse nach Riedrich	21
1.5.5 Synthese des Pyridinkerns nach Lu	24
1.5.6 Synthese des Indols nach Riedrich	26
1.5.7 Verknüpfung der Bausteine und Ringschluss nach Lu und Riedrich	27
1.5.8 Synthese des Nocathiacin-Pyridinkerns nach Ciufolini <i>et al.</i>	28
2 Ziele der Arbeit	31
2.1 Totalsynthese von Nosiheptid	32
2.2 Regioselektive Umfunktionalisierung von 3-Hydroxypicolinaten	34
2.3 Synthese substituierter 3-Hydroxypicolinsäuren	34
2.4 Synthese tetradentater Biscarboxamid-Liganden	36
3 Totalsynthese von Nosiheptid	37
3.1 Einleitung	38
3.2 Synthesestrategie	39
3.2.1 Rückschlüsse aus früheren Arbeiten	39
3.2.2 Retrosynthetische Analyse	41
3.2.3 Etappenziele und Herausforderungen	42
3.3 Synthese des Indol-Bausteins	45
3.3.1 Aufbau des Indols	45
3.3.2 Untersuchungen zur selektiven Dpm-Spaltung	48
3.4 Synthese der Bis-Thiazol-Fragmente	49
3.4.1 Synthese des indoltragenden Thiazols	49
3.4.2 Synthese der Peptidthiazole	52
3.4.3 Kupplung der Fragmente	54
3.5 Synthese des 3-Hydroxypyridin-Kerns	56

3.5.1	Synthese des Alkinylketons	56
3.5.2	Untersuchungen zur hetero-Diels–Alder-Reaktion	57
3.5.3	Abschluss der Pyridinfragment-Synthese	62
3.6	Untersuchungen zum B-Ring-Aufbau	64
3.7	Untersuchungen zur Dehydroalanin-Bildung	67
3.8	Untersuchungen zur Ts-Abspaltung am 3-Hydroxypyridin	69
3.9	Abschluss der Totalsynthese von Nosiheptid	73
3.10	Strukturbestätigung	79
3.11	Vergleich der biologischen Aktivität	82
3.12	Fazit	83
4	Nachbargruppen-assistierte Umfunktionalisierung von 3-Hydroxypicolinaten	85
4.1	Einleitung	86
4.1.1	Substratdirigierte Reaktionen	86
4.1.2	Frühere Arbeiten zur regioselektiven Umfunktionalisierung von 3-Hydroxypicolinaten	88
4.2	Fragestellung	89
4.3	Ergebnisse und Diskussion	90
4.3.1	Untersuchungen zur regioselektiven Hydrolyse	90
4.3.2	Untersuchungen zur regioselektiven Umesterung	91
4.3.3	Untersuchungen zur regioselektiven Aminolyse	94
4.3.4	Mechanistische Überlegungen	95
4.4	Fazit	97
5	Synthese substituierter 3-Hydroxypicolinsäuren	99
5.1	Einleitung	100
5.1.1	Biologische Aktivität	101
5.2	Syntheseziel	102
5.3	Substitution in Position 6	102
5.3.1	Synthese via Palladium-katalysierter Kreuzkupplungen	102
5.3.2	Synthese via Kondensations- und Cycloadditionsreaktionen	105
5.3.3	Darstellung der Picolinsäuren	106
5.4	Substitution in Position 4	107
5.5	Substitution in Position 5	109
5.6	Fazit	111
6	Synthese tetradentater Biscarboxamid-Liganden	113
6.1	Einleitung	114
6.2	Syntheseziel	115
6.3	Synthese der nicht fluorierten Biscarboxamid-Liganden	116
6.4	Synthese der fluorierten Biscarboxamid-Liganden	117

6.5	Fazit	118
7	Zusammenfassung	119
7.1	Totalsynthese von Nosiheptid	120
7.2	Regioselektive Umfunktionalisierung von 3-Hydroxypicolinaten	122
7.3	Synthese substituierter 3-Hydroxypicolinsäuren	123
7.3.1	Als Bausteine zur Derivatisierung von Pyridomycin	123
7.3.2	Zur Synthese fluorierter tetradentater Bis-Carboxamid-Liganden	124
7.4	Fazit und Ausblick	125
8	Experimenteller Teil	127
8.1	Chemische Methoden	128
8.1.1	Geräte und Methoden	128
8.1.2	Chromatographie	129
8.1.3	Reagenzien, Lösungsmittel und Reaktionsbedingungen	130
8.1.4	Pufferlösungen	131
8.2	Mikrobiologische Methoden	131
8.3	Allgemeine Arbeitsvorschriften	132
8.4	Totalsynthese von Nosiheptid	133
8.5	Semisynthetische Arbeiten an Nosiheptid	184
8.6	Nachbargruppen-assistierte Umsetzungen	186
8.7	Synthese von 3-Hydroxypicolinsäurederivaten	196
8.8	Synthese von Bis-Carboxamid-Liganden	224
9	Abkürzungsverzeichnis	235
10	Literaturverzeichnis	239
11	Analytische Daten	257
11.1	Daten zu den Einkristall-Röntgenstrukturanalysen	258
11.2	Spektren zur Totalsynthese von Nosiheptid	260
11.3	Spektren zu Nachbargruppen-assistierten Umsetzungen	303
11.4	Spektren zur Synthese substituierter 3-Hydroxypicolinate	310
11.5	Spektren zur Synthese von Bis-Carboxamid-Liganden	330
11.6	Spektren zu semisynthetischen Arbeiten an Nosiheptid	335
12	Danksagung	337
13	Selbstständigkeitserklärung	339

1 Allgemeine Einleitung

1.1 Warum und wofür Totalsynthese?

Unter einer Totalsynthese wird die chemische Darstellung einer Substanz mit komplexer molekularer Struktur verstanden, bei der von einfachen und in der Regel kommerziell erhältlichen Startmaterialien ausgegangen wird. Die Synthese von Naturstoffen bzw. Biomolekülen, von Organismen produzierte Verbindungen mit biologischer Funktion, hat in der organischen Chemie eine lange Tradition und diente zu Beginn vornehmlich zur Aufklärung der Struktur eines Moleküls. Sie wird oft als eine „Kunst“ angesehen, die das Aushängeschild der organischen Synthese darstellt.^[1,2] Ihr Sinn und Zweck wird dabei immer wieder kontrovers diskutiert.^[3-8]

Wenn bekannt ist was in jedem einzelnen Syntheseschritt passiert, so ist das Resultat plan- und vorhersagbar. Herausragende frühe Beispiele dafür sind die Untersuchungen zur Struktur von Strychnin (**1** in Abbildung 1.1) durch Robinson und dessen Totalsynthese von Woodward.^[9-12] Viele weitere Meilensteine aus den Anfängen der Totalsynthese ließen sich aufzählen.^[13]

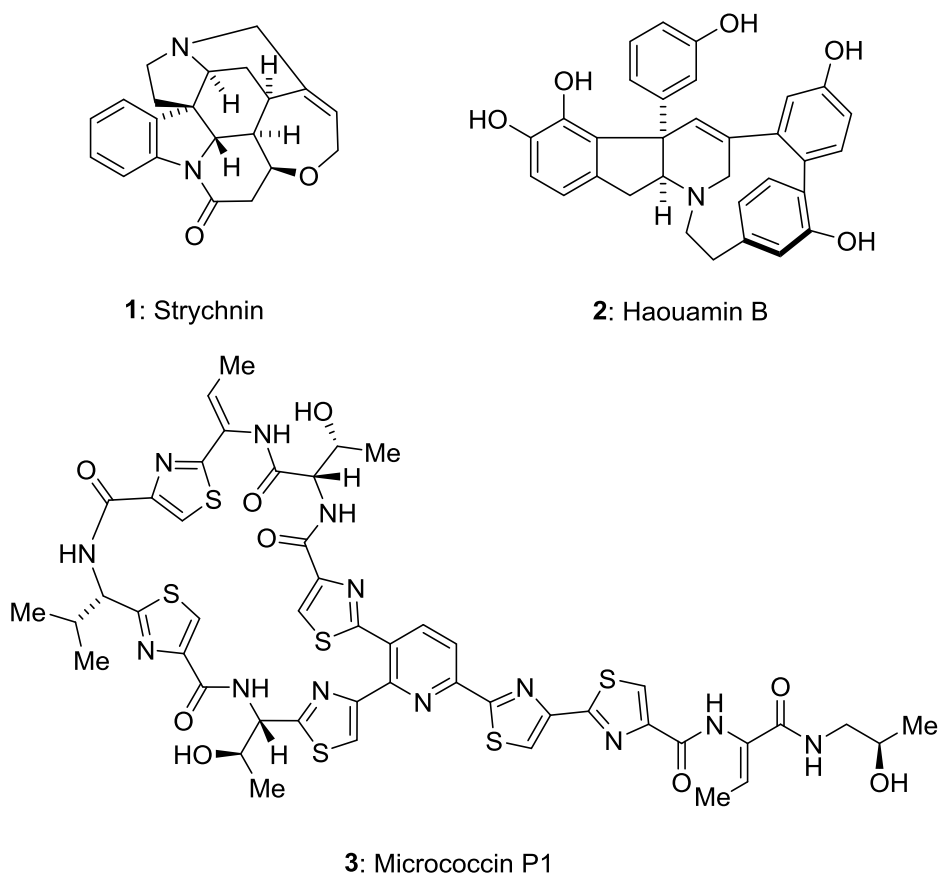
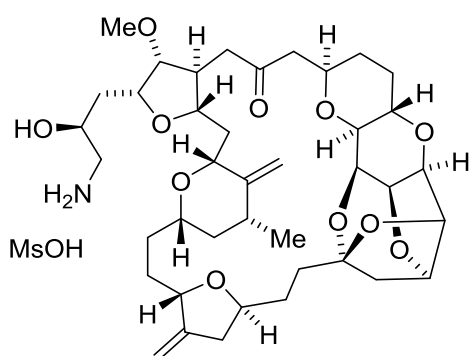


Abbildung 1.1: Totalsynthetisch dargestellte Naturstoffe.

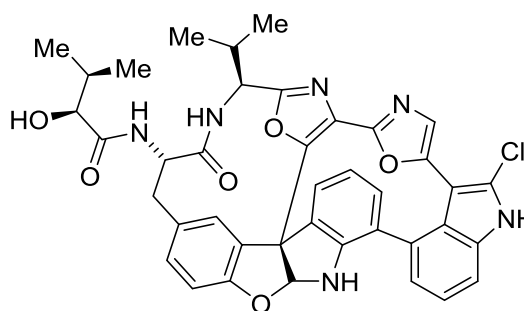
Dank des Fortschritts in der Strukturanalyse, insbesondere durch die Einkristall-Röntgenstrukturanalyse und die Kernspinresonanzspektroskopie, ist die Strukturaufklärung als Motivation jedoch stark in den Hintergrund getreten.

Trotz dieses Fortschritts wird auch heute noch erst durch eine Totalsynthese die korrekte Struktur eines Naturstoffs wirklich aufgeklärt. Als zwei von vielen Beispielen seien hier die Strukturen des Alkaloids Haouamin B (**2**) und des Thiopeptids Micrococcin P1 (**3**) genannt (Abbildung 1.1).^[14,15] In der fast 200 jährigen Geschichte der Naturstoffsynthese haben sich die Motivation und die dabei angelegten Maßstäbe immer wieder verändert.^[16] Zu Beginn des 21. Jahrhunderts stellt sie ein wichtiges Element sowohl in der Entdeckung neuer Wirkstoffe als auch in der „Chemischen Biologie“ dar.^[16,17]

Eine Vielzahl an neu zugelassenen Wirkstoffen sind auch heute noch ein Naturstoff, ein Derivat eines Naturstoffs oder ein synthetisches Molekül, das einem Naturstoff gleicht.^[18] Die Möglichkeiten einen vorliegenden Naturstoff strukturell zu modifizieren sind oft recht eingeschränkt. Mit der Entwicklung einer Totalsynthese des Zielmoleküls, die eine Diversität von modifizierten Produkten ermöglicht, eröffnen sich viele neue Optionen. Neben der gezielten Untersuchung von Struktur-Aktivitäts-Beziehungen ermöglichen die mit charakteristischen Strukturelementen erhaltenen Zwischenstufen vielleicht die Identifikation des minimalen Pharmakophors eines Wirkstoffs.^[19] Ein prominentes Beispiel dafür ist Eribulin (**4**, Abbildung 1.2, Handelsname: Halaven®, Hersteller: Eisai). Dieses vom Naturstoff Halichondrin B abgeleitete Zytostatikum stellt derzeit den strukturell komplexesten nicht-peptidischen Wirkstoff dar, der totalsynthetisch produziert wird.^[18]



4: Eribulin



5: Diazonamid A

Abbildung 1.2: Struktur der totalsynthetisch dargestellten Wirkstoffe Eribulin (**4**) und Diazonamid A (**5**).

1.1 Warum und wofür Totalsynthese?

Die Entwicklung der Synthese dieses Wirkstoffs beruhte maßgeblich auf der Totalsynthese von Halichondrin B durch Kishi *et al.*^[20] Dies zeigt, wie wichtig die während einer Totalsynthese gewonnene Erkenntnis zur *Chemie* des Zielmoleküls ist.

Die Totalsynthese von Diazonamid A (**5**, Abbildung 1.2) durch die Gruppe von Haran und die darauf aufbauenden Studien verdeutlichen, welche entscheidende Rolle die Naturstoffsynthese für das Verständnis biologischer Systeme einnehmen kann.^[21,22] Mit Hilfe des totalsynthetischen Zugangs war es möglich, ein biotinyliertes Derivat von Diazonamid A zu synthetisieren und dessen Wirkungsort, die Ornithin- δ -Aminotransferase, zu identifizieren. Dabei konnte auch die Wirkungsweise des Proteins aufgeklärt und dieses als potentielle Zielstruktur für neuartige Zytostatika ermittelt werden.^[22]

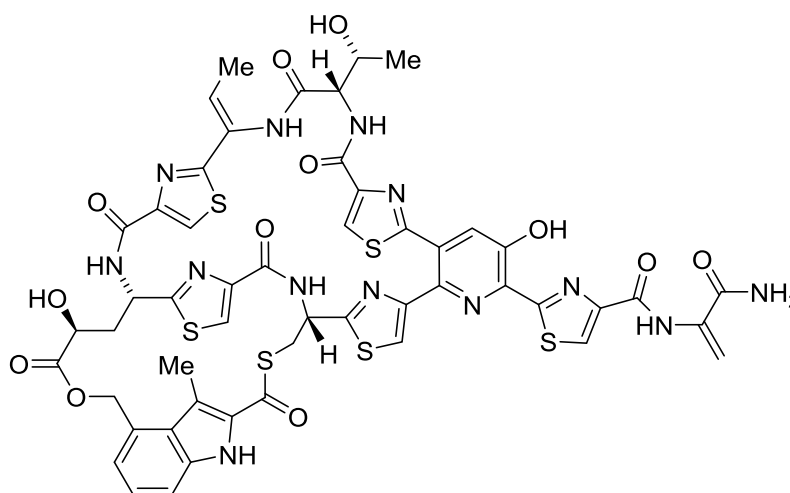
Wären Glycoproteine mit einer Masse von dutzenden Kilodalton (kDa) als Zielstrukturen noch vor wenigen Jahren nur schwer vorstellbar gewesen, so konnte die Gruppe von Danishefsky vor kurzem sowohl die β -Untereinheit des humanen follikelstimulierenden Hormons (17.9 kDa),^[23] als auch Erythropoietin (20.6 kDa)^[24] durch gezielte Synthese erfolgreich darstellen. Diese Errungenschaft markiert die Grenzen des heute Machbaren. Wobei angemerkt werden muss, dass sich diese Grenzen durch die Fortentwicklung der Synthesewissenschaft stetig weiter verschieben.

Das unabdingbare Herzstück einer jeden Totalsynthese ist jedoch, die Fähigkeiten und das chemische Verständnis des jeweiligen Chemikers weiter zu entwickeln. Wie und wieso finden Reaktionen statt? Wie steht dies im Zusammenhang mit der Struktur des Moleküls? Lassen sich neuartige Transformationen finden, oder bekannte im neuen Kontext überhaupt einsetzen? Wie können Probleme in möglichst kurzer Zeit gelöst werden und wie geht man mit den vielen Rückschlägen um, die unweigerlich auftreten? Während einer aufwendigen Totalsynthese ist die Organisation der „Nachschubwege“ von immenser Bedeutung und bedarf sorgfältiger Planung. Am Ende jeder Totalsynthese steht ein Kunstwerk, denn „künstlich“ ist das jeweilige Produkt in jedem Aspekt. Jedoch wurde durch die Erforschung von chemischen Transformationen ein Erkenntnisfortschritt erzielt, der die organische Chemie in jedem Fall weiterentwickelt.

Der Wissenschaftszweig der Naturstoffsynthese konnte in seiner über zwei Jahrhunderte langen Geschichte mit den wechselnden Anforderungen stetig wachsen. „Vor allem, wenn sich weiterhin Wissenschaftler finden, die sich in ein Molekül mit einer neuartigen Struktur verlieben und verbeißen und dann bedingungslos darum kämpfen, einen Syntheseweg zu erschließen,“^[16] wird die Naturstoffsynthese auch die Herausforderungen des 21. Jahrhunderts annehmen und bewältigen können.

1.2 Totalsynthese im Rahmen dieser Arbeit

Das Ziel dieser Arbeit war die Totalsynthese des Sekundärmetaboliten Nosiheptid (**6** in Abbildung 1.3). Der Naturstoff wurde zu Beginn der 1960er Jahre durch die Firma Rhône-Poulenc S. A. (heute Teil von Sanofi S. A.) in Frankreich aus dem Actinomyceten *Streptomyces actuosus* 40037 isoliert.^[25] Nosiheptid gehört zur Klasse der tetrasubstituierten Thiopeptidantibiotika^[26-29] und zeigt *in vitro* ein breites Wirkungsspektrum gegen Gram-positive Bakterien.^[25,30] In einer späteren Wiederentdeckung aus einem marinen Produzenten, wurde gezeigt, dass Nosiheptid auch gegen klinisch relevante Methicillin-resistente *Staphylococcus aureus* (MRSA) Stämme antibiotisch aktiv ist.^[31] Nosiheptid inhibiert die Proteinbiosynthese durch Wechselwirkung mit dem bakteriellen Ribosom (s. Kap. 1.3.2).^[32,33]



6: Nosiheptid

Abbildung 1.3: Struktur des Thiopeptidnaturstoffs Nosiheptid.

Trotz seiner hohen Potenz wird Nosiheptid derzeit nicht klinisch genutzt. Hauptgrund dafür ist die geringe Wasserlöslichkeit und mangelnde Bioverfügbarkeit. Bisher wurde es nur als Futterzusatzmittel in der Schweine- und Geflügelmast eingesetzt.^[34,35]

Eine erfolgreiche und modulare Synthesestrategie würde die gezielte Darstellung von derzeit nicht zugänglichen Derivaten ermöglichen. Damit wäre es unter anderem möglich die physikochemischen Eigenschaften von Nosiheptid zu verbessern oder weitere Untersuchungen zu Wirkort(en) und Wirkungsmechanismus durchzuführen. Als Grundlage eines neuen Anlaufs zu einer Totalsynthese dienten die in der Arbeitsgruppe durchgeführten Arbeiten von Dr. Matthias Riedrich und Dr. Jin-Yong Lu.^[36,37]

Die Klasse der Thiopeptidantibiotika wird einleitend im Kapitel 1.3 vorgestellt. Dabei werden

ihre strukturellen und biologischen Eigenschaften beleuchtet. Anschließend wird die vorliegende Arbeit in den Kontext bereits abgeschlossener Totalsynthesen gestellt (Kap. 1.4).

1.3 Thiopeptidantibiotika

Die Naturstoffklasse der Thiopeptidantibiotika (auch als Thiazolylpeptidantibiotika oder Thiopeptide bezeichnet) besteht aus schwefelreichen, hochmodifizierten cyclischen Sekundärmetaboliten peptidischen Ursprungs. Produziert werden sie hauptsächlich von Actinomyceten aus der Gattung *Streptomyces*. Sie inhibieren die Proteinbiosynthese in Gram-positiven Bakterien.^[26-29] Heute sind mehr als einhundert Thiopeptidantibiotika bekannt.^[29] Als erstes Mitglied dieser Gruppe wurde Micrococцин P1 (**3**) bereits 1948 entdeckt.^[38] Einige Jahre später wurde mit Thiostrepton (**7** in Abbildung 1.4) eines der bedeutendsten Thiopeptidantibiotika aus *Streptomyces azureus* ATC 14921 isoliert.^[39-41] Dieses Thiopeptidantibiotikum wird in der Veterinärmedizin topisch genutzt.^[42]

1.3.1 Strukturelle Merkmale

Die Thiopeptidantibiotika sind peptidischen Ursprungs und grundsätzlich aus α -Aminosäuren aufgebaut. Ein Thiopeptidvorläuferpeptid wird in einem ribosomalen Prozess aufgebaut und anschließend posttranslational modifiziert.^[43] Sie bestehen vorrangig aus Heterocyclen, die häufig in Makrocyclen eingebettet sind. Die wichtigsten Vertreter sind Thiazol, Oxazol, Indol und Pyridin, wobei wie z.B. in Thiostrepton (**7**, Abbildung 1.4) auch deren reduzierte Formen vorkommen. Neben einem zentralen heterocyclischen Kern, der ein tri- oder tetra-substituiertes Pyridin und Teil eines Makrocyclus ist, enthalten Thiopeptidantibiotika als gemeinsames strukturelles Merkmal Dehydroaminosäuren, die häufig als ein „Schwanz“ angehängt sind.

Die Oxidationsstufe und das Substitutionsmuster des azolsubstituierten zentralen stickstoffhaltigen Sechsrings definieren dabei die Zugehörigkeit zu einer, der heute bekannten fünf Klassen A-E (Abbildung 1.4).

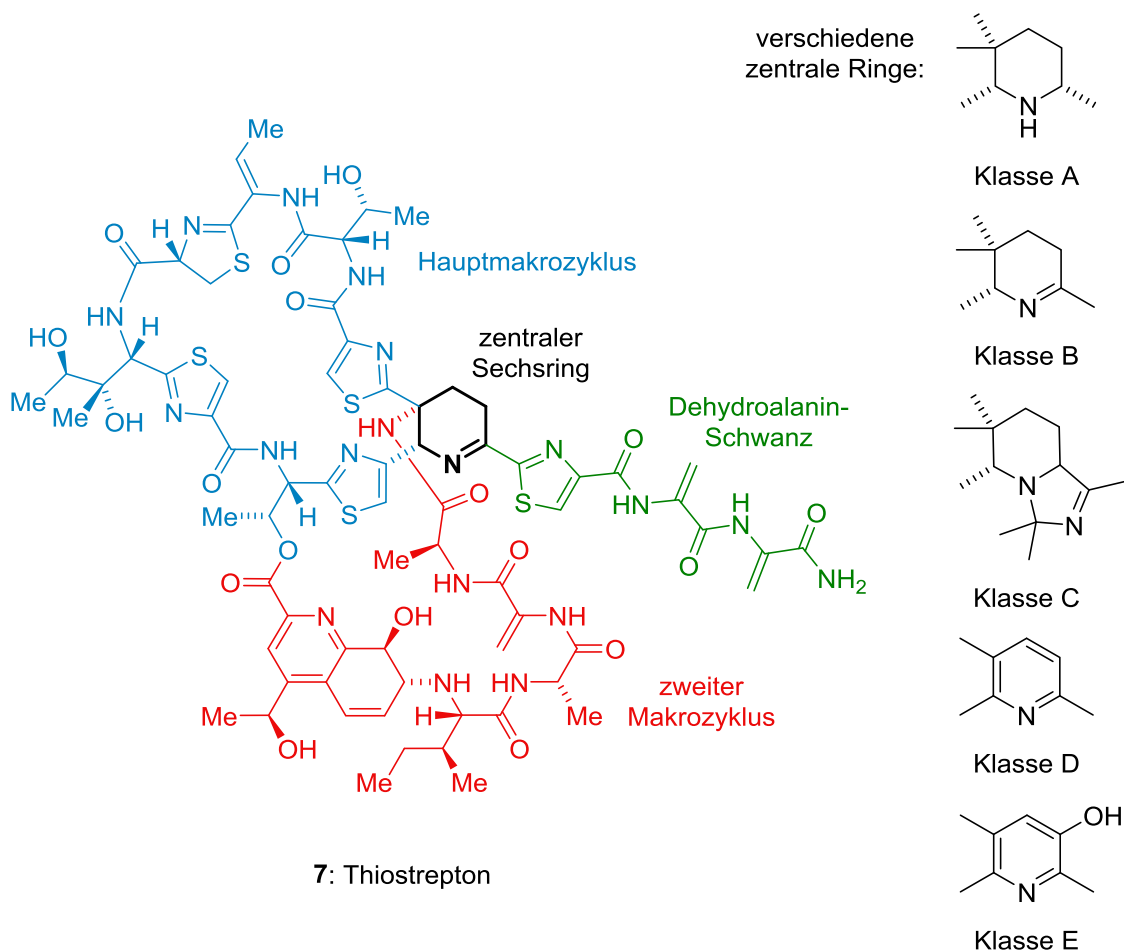


Abbildung 1.4: Struktur von Thiostrepton mit farblich hervorgehobenen Strukturelementen und Klassifizierung der Thiopeptidantibiotika auf Grundlage des zentralen Sechsrings.^[26] Adaptiert nach X. Just-Baringo *et al.*^[44]

Zu den Klassen A und B werden die strukturell sehr ähnlichen Piperidine bzw. Dehydropiperidine (z. B. Thiostrepton) gezählt. Deren charakteristisches bismakrocyclisches Grundgerüst weist neben Thiazol(inen) und Dehydroaminosäuren eine Chinolinsäure auf. Der einzige Vertreter der Klasse C ist Sch 40832,^[45] das einen einzigartigen bicyclischen Dihydroimidazopiperidin-Kern aufweist, ansonsten aber sehr eng mit den Klassen A und B verwandt ist. Die größte Klasse D umfasst die meist monomakrocyclischen (2,3,6-triazolyl) trisubstituierten Pyridine (z. B. Micrococcin P1, **3**). Thiazolylpeptidantibiotika der Klasse E kennzeichnet ein zum 3-Hydroxypyridin oxidierter Kern (z. B. Nosiheptid, **6**). Diese Klasse weist zusätzlich ein 2,3,4-substituiertes Indol bzw. *N*-Hydroxyindol auf, welches Bestandteil eines zweiten Makrocyclus ist. Erwähnenswert ist, dass viele Mitglieder der Klasse E auch mit Aminosukern (Nocathiacine^[46-48] und Thiazomycine^[49,50]) oder methylierten Desoxyzuckern (Philipimycin^[51]) glykosyliert vorkommen.

1.3.2 Biologische Aktivität

Ein Großteil der Thiopeptide besitzt eine antibiotische Wirkung. Darüber hinaus wurden aber auch antiproliferative Wirkungen gegenüber Krebszelllinien^[52-60] und dem Malariaerreger *Plasmodium falciparum*^[61-66] sowie immunsuppressive Eigenschaften^[67] gefunden. Für die strukturell sehr ungewöhnlichen bismakrocyclischen Cyclothiazomycine^[68-70] (Klasse D) wurden die Inhibition der Endopeptidase Renin^[68] und einer RNA-Polymerase^[69] sowie eine antimykotische Wirkung^[71] gezeigt. Die selektive antibiotische Aktivität der Cyclothiazomycine B und C gegen Bakterien der Gattung *Bacillus* fällt besonders auf.^[70]

1.3.2.1 Antibakterielle Aktivität

Die ausgiebig untersuchte antibiotische Wirkung der Thiopeptidantibiotika beruht auf der Inhibition der ribosomalen Proteinsynthese. Hervorzuheben ist, dass dabei zwei von der Größe des Makrocyclus abhängige Mechanismen vorherrschen. Die Thiopeptidantibiotika mit 26-gliedrigem Ring (z. B. Thiostrepton und Nosiheptid) binden an die GTPase-assoziierte Region des Ribosoms zwischen 23S rRNA und dem Protein L11. Sie verhindern damit das Binden des Elongationsfaktors G (EF-G), wodurch es zum Erliegen der Peptidtranslokation kommt (Abbildung 1.5, a).^[32,72-77]

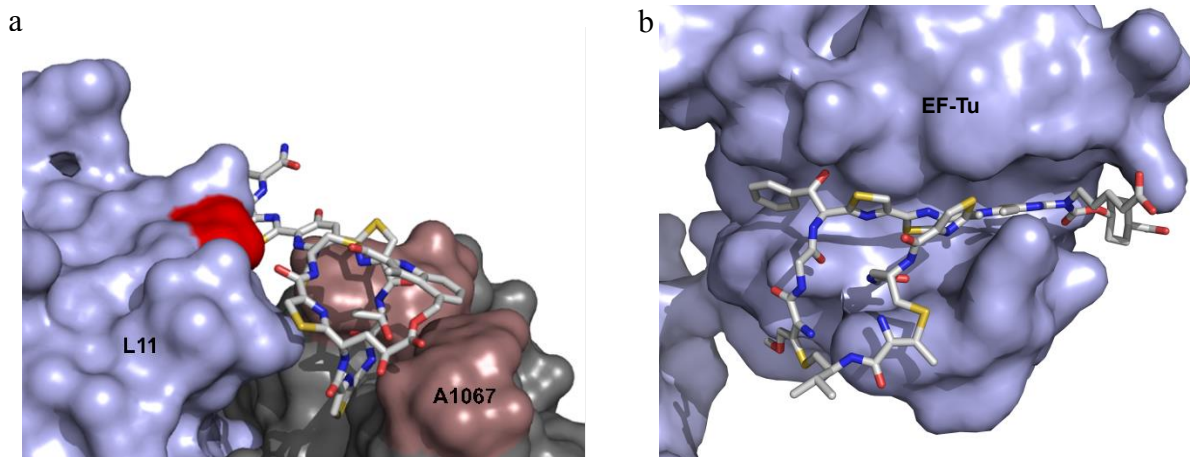


Abbildung 1.5: Bindungsmodi verschiedener Thiopeptide an der Zielstruktur. a) Komplex aus Nosiheptid mit der 23S rRNA (braun/grau) und dem ribosomalen Protein L11 (violett) bei 3.7 Å Auflösung (PDB 2ZJP,^[32] entnommen aus Riedrich^[36]). b) Komplex aus LFF571 mit dem Elongationsfaktor Tu (violett) bei 2.7 Å Auflösung (PDB 3U2Q).^[78]

Die 29-gliedrigen Thiopeptidantibiotika, wie GE2270 A und das semi-synthetische Derivat LFF571^[78], binden hingegen an den Elongationsfaktor Tu (EF-Tu) und verhindern dort die Bildung des Komplexes mit der Aminoacyl-tRNA (Abbildung 1.5, b).^[79-82] Diese kann daher nicht zum Ribosom transportiert werden, was die Verlängerung der Peptidkette beeinträchtigt. Die Gruppe der 35-gliedrigen Thiopeptidantibiotika besitzen die größte bekannte Ringgröße (z. B. Berninamycine^[83-86] und Promoinducin^[87]) und zeigen ebenfalls eine antibiotische Wirkung. Die Zielstruktur und der Wirkungsmechanismus sind derzeit nicht näher bekannt. Untersuchungen deuten jedoch darauf hin, dass Berninamycin A ähnlich wie Thiostrepton (7) wirkt.^[83,88] Einige Thiopeptidantibiotika unterschiedlicher Ringgröße sind in Abbildung 1.6 dargestellt. Die Bindungen des Makrocyclus sind hervorgehoben.

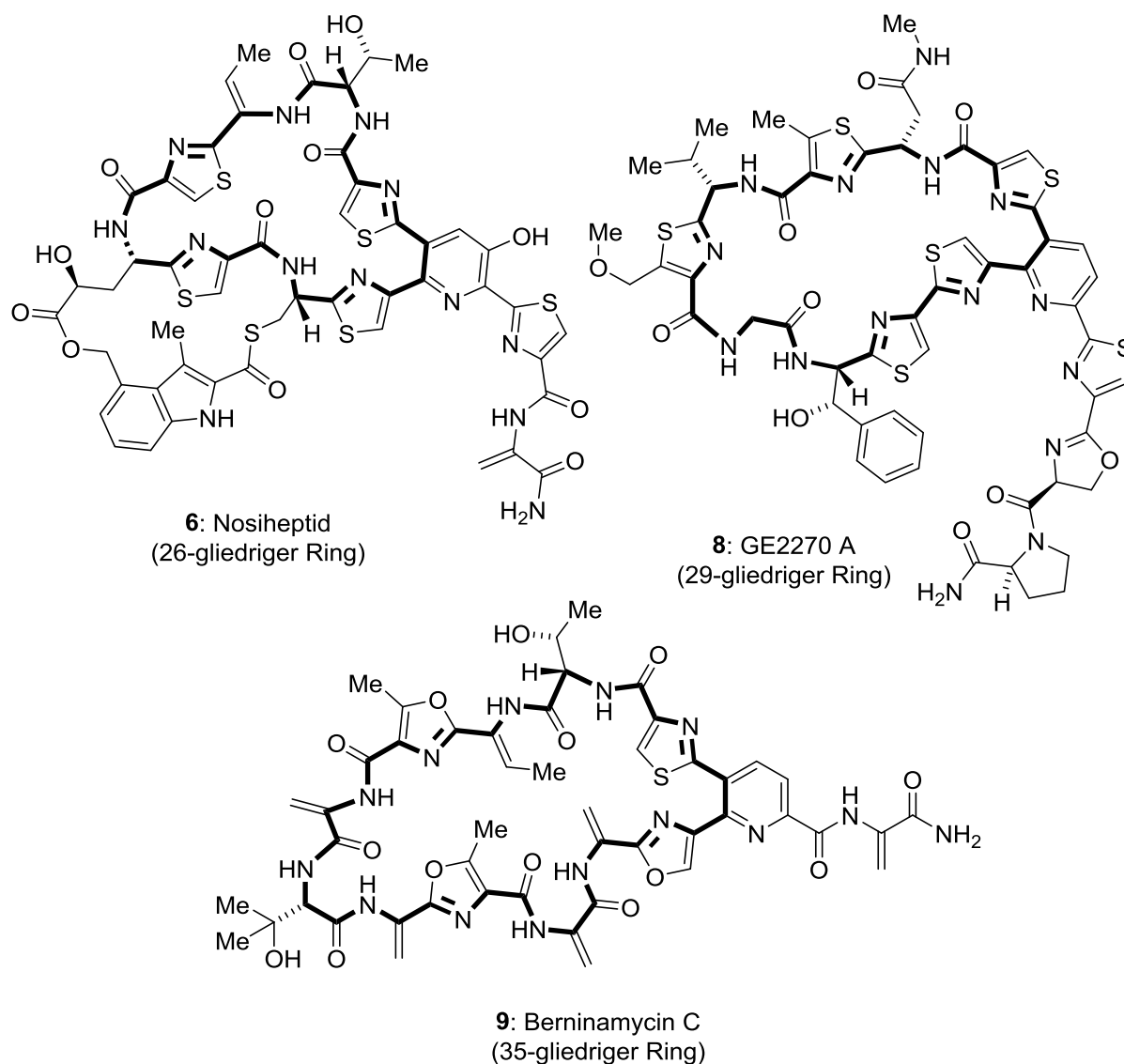


Abbildung 1.6: Die Ringgröße des Thiopeptids bestimmt seinen Wirkungsmechanismus.

1.3.2.2 Induktion der *tipA*-Gene

Einige Streptomyceten, die nicht in der Lage sind Thiopeptidantibiotika zu produzieren, besitzen überraschenderweise einen Signalmechanismus, bei dem zwei so genannte Thiostrepton-induzierte Proteine, TipAL (L: long) und TipAS (S: short), beteiligt sind.^[89] Beide Proteine besitzen Thiopeptid-spezifische Erkennungsdomänen, TipAL wirkt als Transkriptionsfaktor. Das TipAS-Protein ist wahrscheinlich in der Lage, über eine *Sulfa*-Michael-Addition ein Thiopeptidantibiotikummolekül am Dehydroaminosäureschwanz kovalent zu binden.^[90,91] Die Funktion dieser ungewöhnlichen Proteine ist weitgehend unbekannt und Gegenstand aktueller Forschung. Nicht-kovalente Interaktionen bei der Erkennung der unterschiedlichen Thiopeptidstrukturen spielen dabei anscheinend eine entscheidende Rolle.^[92] Die Eigenschaften von Substanzen das *tipA*-Gen zu induzieren, wurde erfolgreich in Screenings eingesetzt, um neue Thiopeptidnaturstoffe zu finden.^[93-96]

1.4 Totalsynthesen von Thiopeptidantibiotika

Die Strukturvielfalt der Thiopeptidantibiotika stellt die Syntheseforschung vor große Herausforderungen. Daher haben viele Gruppen verschiedene Ansätze verfolgt, um Thiopeptide zu synthetisieren. Ein Großteil der Arbeiten beschäftigt sich mit dem Aufbau des zentralen Sechsring-Heterocyclus. Dabei werden zwei grundlegende Strategien eingesetzt: zum einen die Manipulation eines Pyridins, und zum anderen der Aufbau des Heterocyclus mittels Cycloadditionen. Diese Arbeiten wurden erst kürzlich in einer Übersicht dargestellt.^[29] Die Anzahl an tatsächlich abgeschlossenen Totalsynthesen bleibt jedoch recht gering (Tabelle 1.1). Mehrere der Synthesen leiten sich dabei voneinander ab, indem für sehr ähnliche Zielmoleküle die gleichen Synthesemethoden und -strategien eingesetzt wurden.^[29] Die überwiegende Mehrheit hatte ein monomakrocyclisches Thiopeptid der Klasse D als Ziel. Nur zwei Totalsynthesen bismakrocyclischer Thiopeptidantibiotika aus zwei unterschiedlichen Klassen waren zu Beginn dieser Arbeit bekannt, wobei Thiostrepton und Siomycin A eine sehr große Ähnlichkeit aufweisen (Tabelle 1.1, unten). Synthesen von Thiopeptiden der Klasse E waren nicht bekannt.

Tabelle 1.1: Übersicht bereits totalsynthetisch dargestellter Thiopeptidantibiotika, gegliedert nach Anzahl der Makrocyclen und Jahr der Veröffentlichung.

Thiopeptidantibiotikum	Jahr	Gruppe
monomakrocyclisch		
Micrococcin P1/P2	1998	Shin ^[97,98]
	1999	Shin ^[99] /Ciufolini ^[100]
	2009	Ciufolini ^[14]
Promothiocin A	1998	Moody ^[101,102]
Amythiamicin D	2004	Moody ^[103,104]
GE2270 A/T	2006	Nicolaou ^[105,106]
GE2270 A	2007	Bach ^[107,108]
Amythiamicin A/B/C	2008	Nicolaou ^[109]
Amythiamicin C/D	2010	Bach ^[110]
Thiocillin I	2011	Ciufolini ^[111]
Baringolin	2013	Albericio ^[112]
bismakrocyclisch		
Thiostrepton	2004	Nicolaou ^[113-116]
Siomycin A	2007	Hashimoto, Nakata ^[117-119]
Nosiheptid	2016	diese Arbeit ^[120]

Die ersten Totalsynthesen wurden für vorgeschlagene Strukturen der Micrococchine P1 (**3**) und P2 in den Jahren 1998/99 von Shin *et al.* und Ciufolini *et al.* berichtet.^[97-100] Jedoch wurde erst zehn Jahre später durch Ciufolini *et al.* die korrekte Konstitution und Stereochemie in einer weiteren Totalsynthese korrigiert und final aufgeklärt.^[14] Somit wäre die erste Totalsynthese eines Thiopeptidantibiotikums die des Promothiocins A aus dem Jahre 1998 durch Moody *et al.*^[101,102] Erwähnenswert ist die Totalsynthese von GE2270 A (**8**) durch die Gruppe von Bach aus München. Die Funktionalisierung des zentralen Pyridins erfolgte dabei durch aufeinanderfolgende, regioselektive Kreuzkupplungen (vgl. Kap. 1.4.1).^[107,108]

Die erste Totalsynthese eines bismakrocyclischen Thiopeptidantibiotikums (Thiostrepton, **7**) gelang der Gruppe von Nicolaou im Jahre 2004.^[113-116] Die Totalsynthese des strukturell sehr ähnlichen Siomycins A folgte 2007 in den Gruppen von Hashimoto und Nakata.^[117-119] Die im Rahmen der vorliegenden Arbeit erfolgreich entwickelte Totalsynthese von Nosiheptid (**6**) ist die erste für ein Thiopeptidantibiotikum der tetrasubstituierten Klasse E und gleichzeitig erst die dritte für einen bismakrocyclischen Vertreter dieser Naturstofffamilie.^[120]

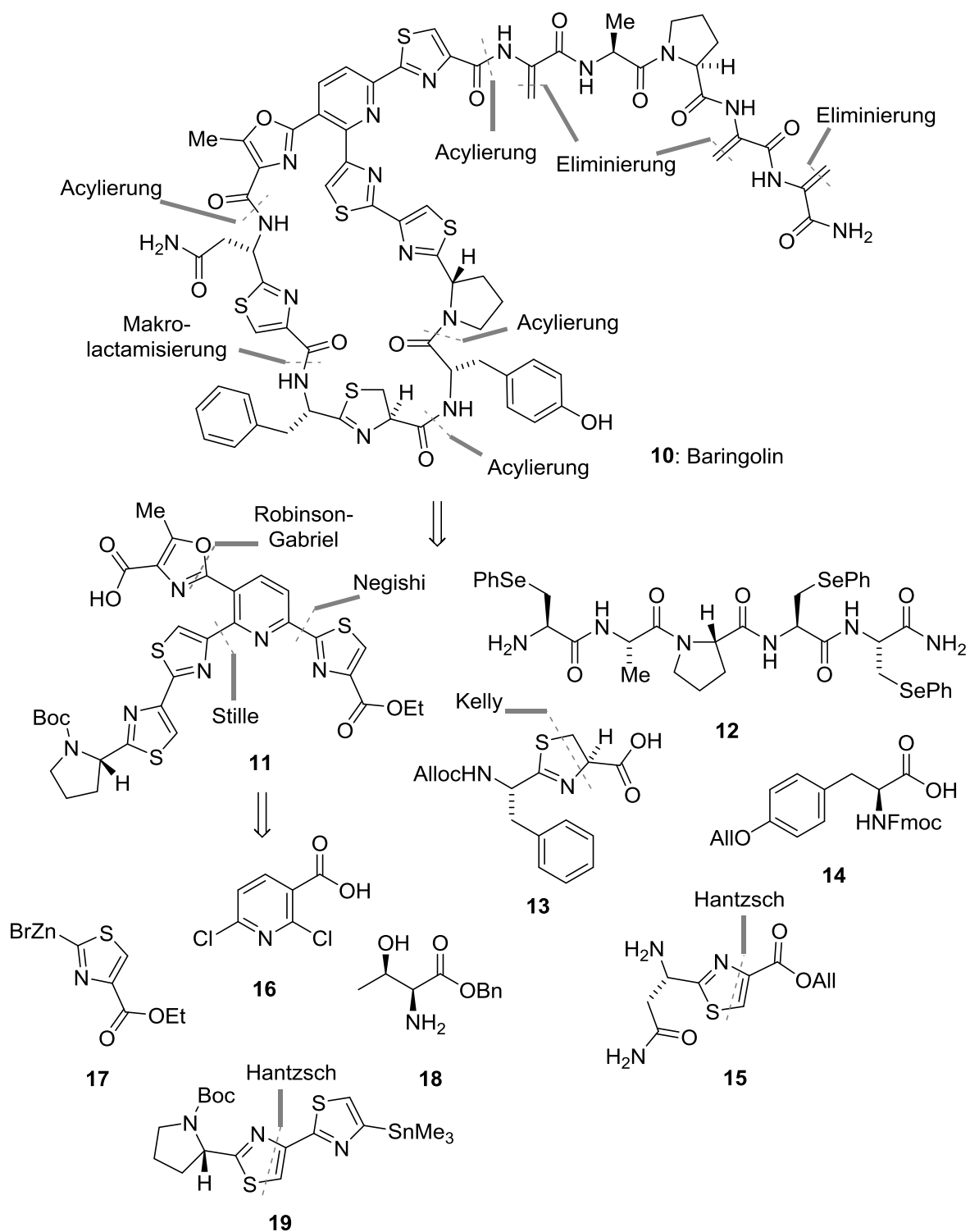
Die Totalsynthesen von Amythiamicin D, der GE2270-Reihe, “Micrococcin P1”, Promothiocin A, Siomycin A und Thiostrepton wurden in Übersichtsartikeln^[27,28] und Dissertationen^[36,37] der Arbeitsgruppe bereits ausführlich diskutiert. Daher soll im folgenden

Abschnitt beispielhaft die kürzlich erschienene Totalsynthese des monomakrocyclischen Baringolins analysiert werden.

1.4.1 Diskussion der Totalsynthese von Baringolin

Das Thiopeptidantibiotikum Baringolin (**10** in Schema 1.1) wurde 2012 durch die spanische Firma Biomar SA entdeckt.^[121] Seine Struktur wurde mittels NMR-Spektroskopie und hochaufgelöster Massenspektrometrie aufgeklärt. Für Baringolin wurde eine antibakterielle Aktivität im nanomolaren Bereich gegenüber Gram-positiven Bakterien und eine moderate Zytotoxizität gegenüber Krebszelllinien nachgewiesen.^[121] Es gehört zur trisubstituierten Klasse D mit einem 29-gliedrigen Makrozyklus und besitzt einen ungewöhnlich langen Dehydroamino-säureschwanz. Strukturell ist es sehr eng mit dem bereits bekannten GE37468 A^[122,123] verwandt. Die Totalsynthese wurde 2013 durch Baringo *et al.* publiziert und nutze – der Präzedenz von Bach^[107,108] grob folgend – sequentielle Kreuzkupplungen zum Aufbau des zentralen Pyridinkerns.^[120] Die retrosynthetische Analyse von Baringolin ist in Schema 1.1 dargestellt.

Durch Auflösen verschiedener Amidbindungen und Einführung latenter Funktionalitäten und Schutzgruppen wurde der Makrozyklus auf den hochsubstituierten Pyridinkern **11**, das Pentapeptid **12**, das Thiazolin **13**, das geschützte Tyrosin **14** und den Thiazolbaustein **15** zurückgeführt. Das Pentapeptid **12** sollte über eine Festphasensynthese aus den jeweiligen Aminosäurebausteinen dargestellt werden, wobei für die Dehydroaminosäuren latente PhSe-Maskierungen nach Shirahama und van der Donk eingeplant wurden.^[124-126]

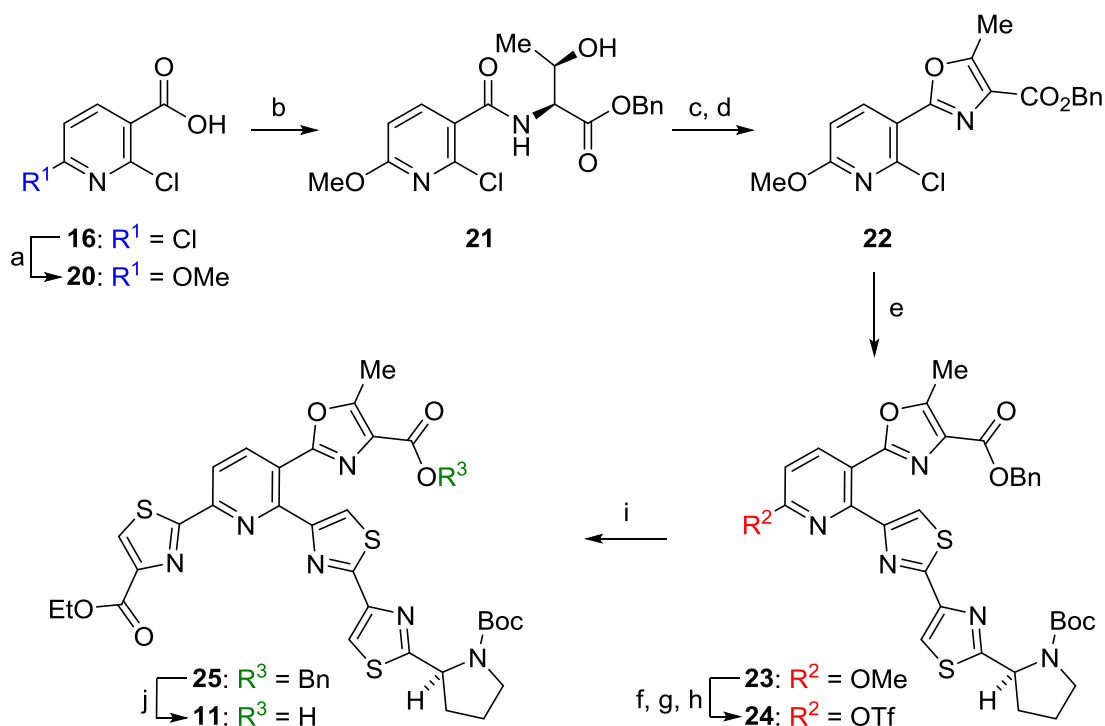


Schema 1.1: Struktur und retrosynthetische Analyse von Baringolin nach Baringo *et al.*^[112]

Das Thiazolin **13** würde durch *in situ* Dehydrierung/Cyclisierung eines geeigneten *S*-Tr-geschützten Dipeptids nach Kelly *et al.*^[127] zugänglich sein. Eine Hantzsch-Thiazolsynthese aus einem entsprechenden Thioamid und Brombrenztraubensäureester sollte das Thiazol **15** ergeben.^[128] Eine weitere Zerlegung des Pyridinkerns **11** führte auf 2,6-Dichlorpicolinsäure

(**16**) zurück, dessen Carbonylrest zusammen mit *L*-Threoninbenzylester (**18**) als Vorläufer für das 5-Methyloxazol dienten. Das Pyridin **16** sollte über die unterschiedlichen α -Substituenten in geeigneter Reihenfolge mit den Organometallverbindungen **17**^[108] und **19** mittels Negishi- bzw. Stille-Kreuzkupplungen verknüpft werden. Das Bisthiazol **19** sollte ebenfalls über eine Hantzsch-Thiazolsynthese synthetisiert werden.^[129] Die Synthese der strukturell einfachen Bausteine **12**, **13**, **14**, **15**, und **19** wird nachfolgend nicht im Detail gezeigt.

In Schema 1.2 ist die Synthese des Triazolyipyridins **11** nach Baringo *et al.* dargestellt. Ausgehend von 2,6-Dichlornicotinsäure (**16**) wurde zur Vorbereitung sequentieller Kreuzkupplungen im ersten Schritt in Position 6 selektiv eine Methoxygruppe eingefügt und anschließend mit *L*-Threoninbenzylester das Amid **21** aufgebaut.



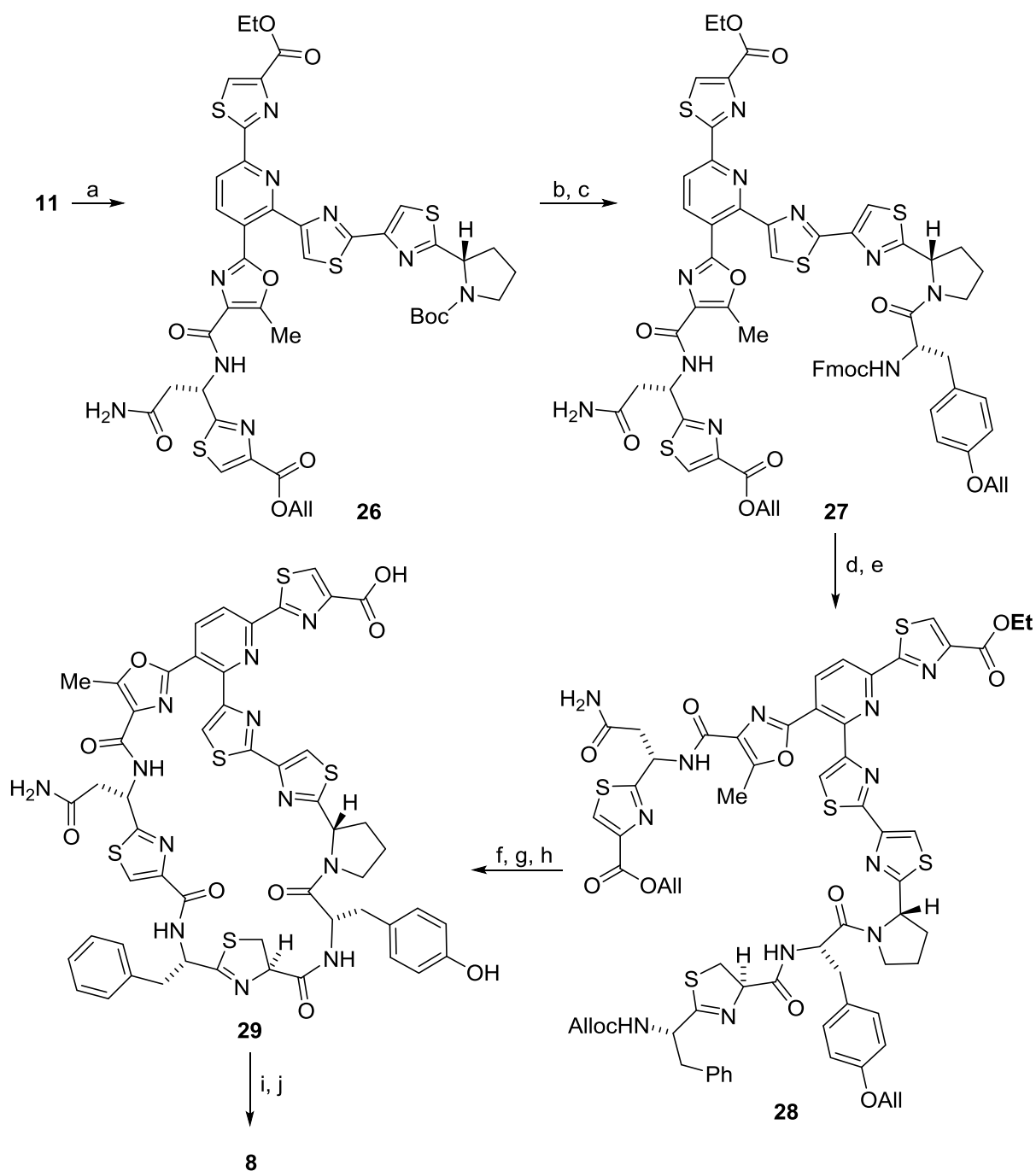
Schema 1.2: Synthese des Triazolyipyridins **11**. Bedingungen: a) *t*BuOK, MeOH, 65 °C, 96 h, 85%. b) **18**, PyBOP, Et₃NiPr₂, THF, 0 °C, 3 h, 89%. c) Dess–Martin–Periodinan, CH₂Cl₂, RT, 6 h, 95%. d) PPh₃, I₂, Et₃N, CH₂Cl₂, 0 °C → RT, 15 h, 78%. e) **19**, Pd(PPh₃)₄, 1,4-Dioxan, 80 °C, 48 h, 88 %. f) HBr, AcOH, RT, 28 h, 73%. g) (Boc)₂O, Et₃N, CH₂Cl₂, 0 °C, 4 h, 94%. h) Tf₂O, 2,6-Lutidin, DMAP, CH₂Cl₂, 0 °C → RT, 3 h, 88%. i) **17**, Pd(PPh₃)₄, DMA, 45 °C, 1 h, quant. j) H₂ (1 atm), Pd, CH₂Cl₂/EtOH (1:1), RT, 4 h, quantitativ.

Nach Oxidation des Alkohols **21** zum entsprechenden Keton wurde über eine Robinson–Gabriel-Cyclisierung das Oxazol **22** erhalten.^[130] Durch eine Stille-Kupplung wurde das Bisthiazol **19** eingeführt, der erhaltene Methylether **23** anschließend sauer entschützt und in

das Triflat **24** umgewandelt. Nach Einführung des dritten Azols mit dem Zinkreagenz **17** über eine Negishi-Kupplung (**24** > **25**) wurde der Benzylester reaktiv zur Carbonsäure **11** gespalten.

Anschließend wurden sukzessiv die Bausteine **11**, **13**, **14** und **15** miteinander zum linearen Vorläufer **26** verknüpft, der Makrozyklus geschlossen und die Seitenkette eingeführt (Schema 1.3). Dabei wurde zuerst der Pyridinkern **11** mit dem Thiazolbaustein **15** zum Amid **26** gekuppelt. Nach anschließender *N*-Boc-Entschützung am Pyrrolidin wurde dieses mit dem geschützten Tyrosin **14** acyliert. Fmoc-Entschützung des Bis-Amids **27** und die Anknüpfung des Thiazolinbausteins **13** lieferten den Zyklisierungsvorläufer **28**. Nach gleichzeitiger Pd-vermittelter Alloc- und Allyl-Entschützung wurde der Makrozyklus geschlossen. Eine milde Me₃SnOH^[131] vermittelte Verseifung des Ethylesters lieferte die Carbonsäure **29**, welche anschließend mit dem Pentapeptid **12** verknüpft wurde. Abschließende oxidative Eliminierung der Phenylselenid-Gruppen lieferte den Naturstoff Baringolin (**10**).

Mit dem Abschluss der Totalsynthese konnten die Autoren durch Vergleich der Spektren von synthetischem und natürlichem Material die absolute Konfiguration der Stereozentren im Naturstoff eindeutig bestimmen. Dabei wurde die Annahme, dass alle Stereozentren sich von *L*-Aminosäuren ableiten, bestätigt.^[112] Dies korreliert mit dem biosynthetischen Ursprung der Thiopeptidantibiotika als ribosomale all-*L*-Peptide (vgl. Kap. 1.3.1). Eine zum isolierten Naturstoff vergleichbare antibiotische Aktivität der synthetischen Substanz wurde ebenfalls nachgewiesen. Die Modularität der Synthese erlaubt den Austausch einzelner Bausteine und somit die Synthese verschiedener Derivate, um Struktur-Aktivitäts-Beziehungen untersuchen zu können. Die Autoren konnten dies ins späteren Arbeiten erfolgreich zeigen.^[132]



Schema 1.3: Abschluss der Totalsynthese von Baringolin. Bedingungen: a) **15**, EDCI, HOAt, *i*Pr₂NEt, DMF, 0 °C, 18 h, 82%. b) HCl, 1,4-Dioxan, RT, 7 h. c) **14**, EDCI, HOAt, EtNiPr₂, DMF, 0 °C, 7 h, 71% (ü. 2 Stufen). d) Piperidin, CH₂Cl₂, RT, 3 h, 87%. e) **13**, EDCI, HOAt, EtNiPr₂, DMF, 0 °C, 3 h, 68%. f) Pd(PPh₃)₄, PhSiH₃, CH₂Cl₂, RT, 7 h. g) EDCI, HOAt, EtNiPr₂, DMF (1 mM), 0 °C → RT, 21 h, 30 % (ü. 2 Stufen). h) Me₃SnOH, DCE, 60 °C, 19 h. i) **12**, EDCI, HOAt, EtNiPr₂, DMF, 0 °C, 3 h, 81% (ü. 2 Stufen). j) *t*BuOOH, CH₂Cl₂, RT, 12 h, 66%.

1.5 Nosiheptid als Syntheseziel

1.5.1 Strukturcharakteristika und verwandte Moleküle

Nosiheptid gehört mit seinem tetrasubstituierten Pyridinkern zur Klasse E der Thiopeptidantibiotika. Die Struktur von Nosiheptid (**6**, Abbildung 1.7) wurde in den 1970er Jahren durch chemischen Abbau,^[133,134] isotoopenmarkierte Fütterungsexperimente und ausführliche NMR-Studien^[135-137] sowie Röntgenkristallstrukturanalyse^[138,139] aufgeklärt.

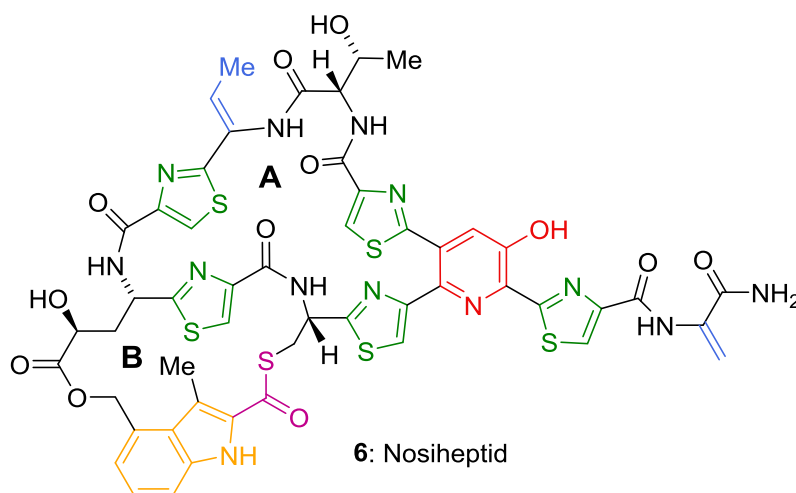


Abbildung 1.7: Struktur von Nosiheptid mit farblich hervorgehobenen strukturellen Merkmalen.

Der Bismakrocyclus besitzt als heteroaromatische Struktureinheiten neben dem zentralen 3-Hydroxypyridinkern (rot) fünf 2,4-disubstituierte Thiazole (grün) und ein trisubstituiertes Indol (gelb). Daneben sind zwei Dehydroaminosäuren (blau) im Molekül enthalten. Der große 26-gliedrige Makrocyclus wird als A-Ring bezeichnet und besteht aus dem 3-Hydroxypyridin, vier Thiazolen und einem *L*-Threonin. Der kleinere 18-gliedrige B-Ring wird durch das 3-Methylindol (gelb) gebildet. Dieser B-Ring enthält ein in Naturstoffen sehr selten vorkommendes Thiolacton (magenta).

In der Biosynthese von Nosiheptid werden das Dehydroalanin und -butyrin aus Serin bzw. Threonin gebildet,^[135] während die Thiazole aus Cysteinresten abgeleitet werden.^[140] Der zentrale Pyridin-Kern scheint über eine [4+2]-Cycloaddition zweier Dehydroalaninreste unter gleichzeitigem Ringschluss des peptidischen Makrocyclus aufgebaut zu werden.^[141,142] Die Oxidation zum 3-Hydroxypyridin erfolgt anschließend durch Hydroxylierung an Position 5 des Heterocyclus mittels eines einem Cytochrom P450 ähnlichen Enzyms.^[143] Das Indol wird über eine ungewöhnliche Radikal-vermittelte Reaktion aus *L*-Tryptophan gebildet und

höchstwahrscheinlich erst nach dem Aufbau des A-Rings angebracht.^[144-146]

Es sind derzeit etwa 15 weitere bismakrocyclische und drei monomakrocyclische Thiopeptidnaturstoffe aus der Klasse E bekannt. Ausgewählte Moleküle sind in Abbildung 1.8 gezeigt. Wesentliche Unterschiede zu Nosiheptid bestehen in oxidativen Modifizierungen, Methylierungen sowie Glycosidierungen. Bei den Nocathiacinen (**30-33**) und Thiazomycinen findet sich eine transannulare Etherbrücke über dem B-Ring. Diese ist bei Phillipimycin (**34**) jedoch nicht geschlossen. Das schwefelfreie Makrobislacton zeigt, dass offensichtlich ein Cystein gegen Serin ausgetauscht wurde. Bei den monomakrocyclischen Thiazomycinen E₁-E₃ fehlt das B-Ring-Lacton und sie besitzen keine nennenswerte antibiotische Aktivität.^[50]

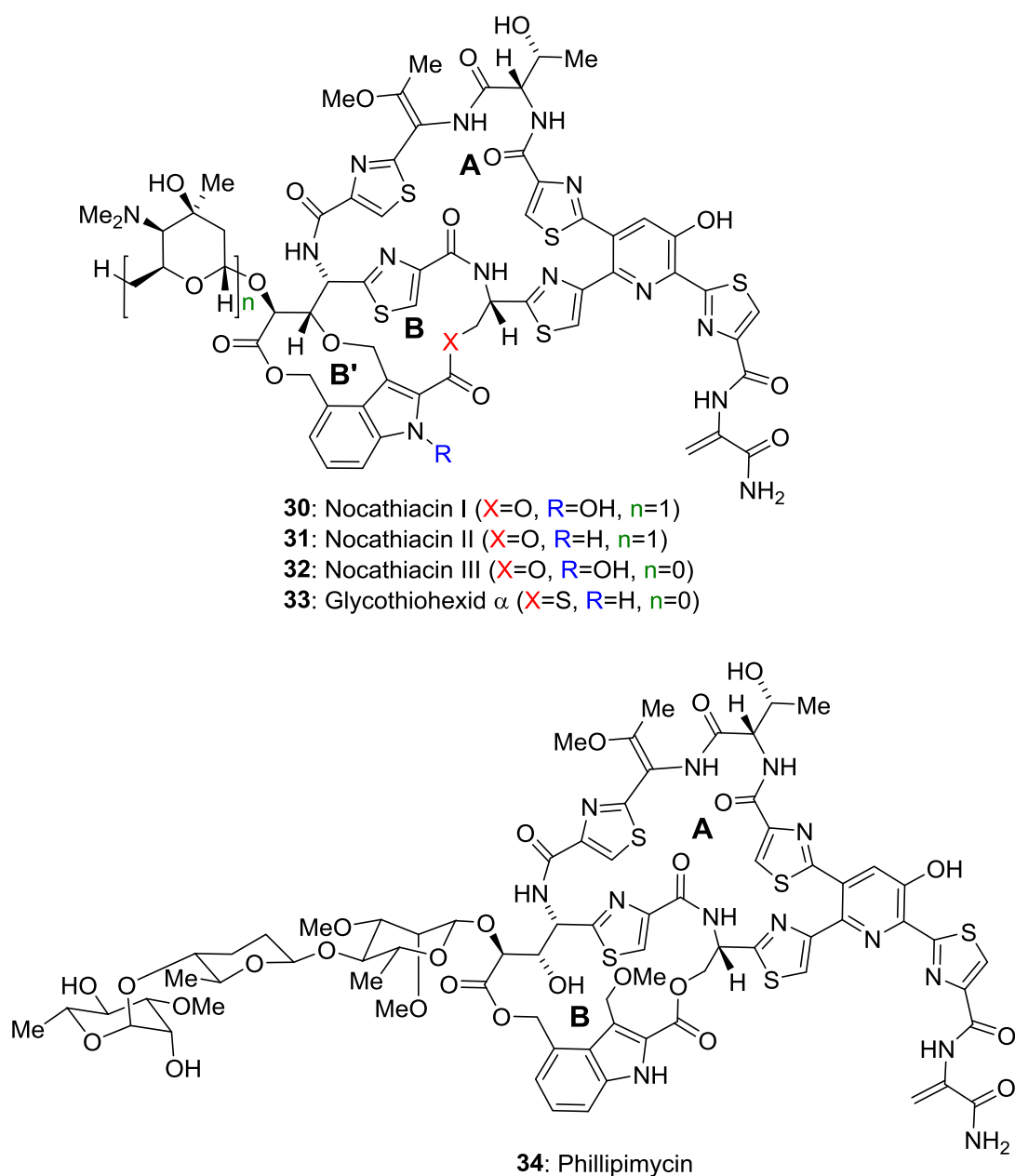


Abbildung 1.8: Strukturformeln weiterer Thiopeptide der Klasse E.

Nosiheptid (**6**) kann somit als strukturell minimaler Prototyp der bioaktiven Thiopeptid-antibiotika der Klasse E angesehen werden.

1.5.2 Bisherige synthetische Ansätze

Seit der Strukturaufklärung von Nosiheptid im Jahr 1977 berichteten zahlreiche Studien über Synthesen für die in Abbildung 1.9 gezeigten Fragmente. Synthetische Studien zu den Nocathiacinen beschränken sich bisher vor allem auf den Aufbau von substituierten *N*-Hydroxyindolen.^[147,148]

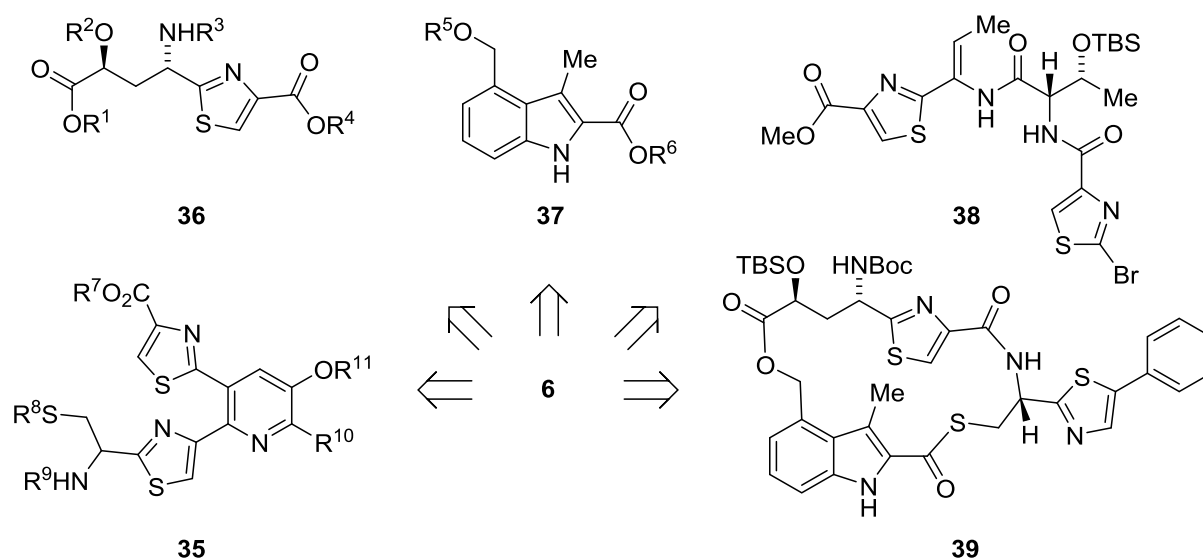
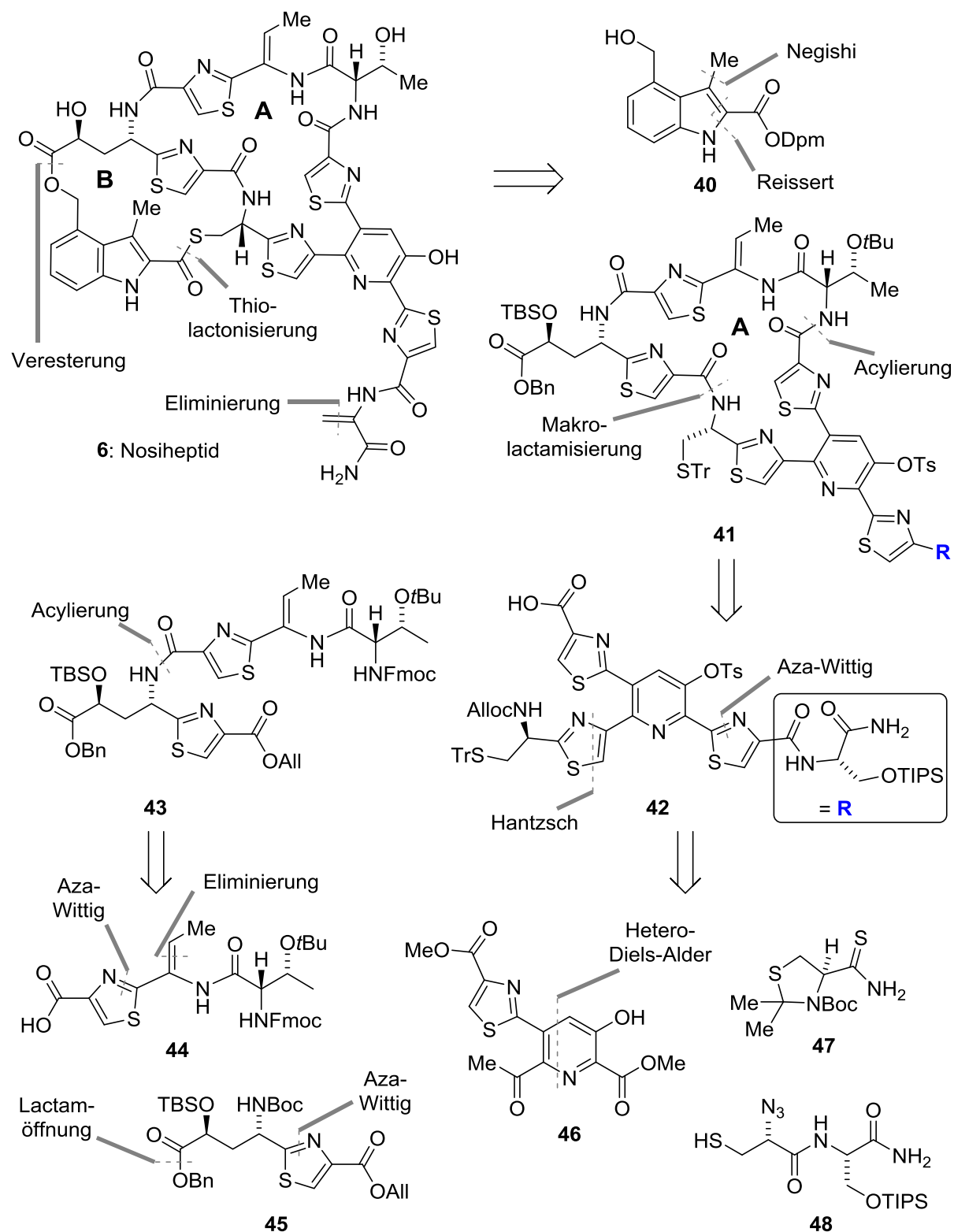


Abbildung 1.9: Literaturbekannte Studien zu Fragmenten von Nosiheptid: Pyridin-Kern **35**,^[149] Thiazol **36**,^[150,151] Indol **37**,^[152-154] Bisthiazol **38**,^[155] und Makrothiolacton **39**.^[156] Adaptiert nach Riedrich.^[36]

Bis 2009 waren eine Synthese für den Pyridin-Kern **35**^[149] und zwei für das Thiazol **36**^[150,151] bekannt. Die meisten Zugänge wurden bisher für das Indol **37** publiziert.^[150,151] Die Gruppe von Moody hatte mit der Synthese des im A-Ring enthaltenen Bisthiazols **38**^[155] und des kompletten B-Ring-Thiolactons **39**^[156] wesentliche Beiträge geleistet. Diese Arbeiten wurden bereits in den Dissertation von J.-Y. Lu^[37] und M. Riedrich^[36] ausführlich diskutiert. Daher werden nachfolgend die gruppeneigenen Vorarbeiten und der erst kürzlich publizierte Aufbau des 3-Hydroxypyridinkerns der Nocathiacine vorgestellt.^[157]

1.5.3 Retrosynthetische Analyse von Nosiheptid nach Lu und Riedrich

Die retrosynthetische Analyse von Nosiheptid nach Lu und Riedrich ist in Schema 1.4 dargestellt.



Schema. 1.4: Retrosynthetische Analyse von Nosiheptid nach Lu und Riedrich.^[36,37]

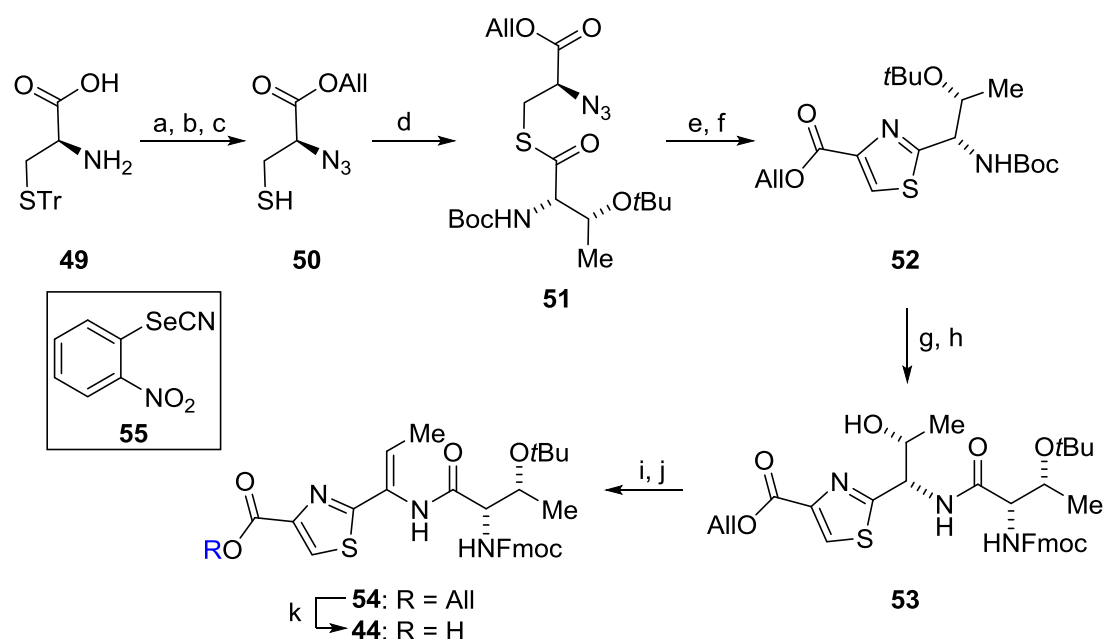
Nach Spaltung des B-Rings, Einführung latenter Funktionalitäten und entsprechender Schutzgruppen, wurde Nosiheptid retrosynthetisch zum Indol **40** und dem A-Ring Makrozyklus **41** vereinfacht. Die Synthese des Indols **40** sollte über eine modifizierte Reissert-Indolsynthese^[158] und Negishi-Kupplung^[159] erfolgen. Dieses könnte über eine Veresterung mit dem A-Ring verknüpft werden. Eine gleichzeitige Spaltung des Diphenylmethylesters (Dpm) und der *S*-Tritylgruppe würden den Aufbau des B-Rings ermöglichen. Das Dehydroalanin wurde aufgrund seiner potentiellen Reaktivität als Michael-Akzeptor auf ein geschütztes Serin zurückgeführt. Die weitere Zerlegung des Makrozyklus führt zum Tristhiazolylpyridin **42** und dem peptidischen Bisthiazol **43**. Letzteres könnte durch Verknüpfung der beiden Thiazole **44** und **45** erhalten werden. Deren Synthese wiederum, wäre mittels Aza-Wittig-Ringschlüssen möglich. Die Eliminierung einer Threonin-Seitenkette könnte das Enamid liefern.

Für den Aufbau des Tristhiazolylpyridins **42** sollten eine Aza-Wittig-Cyclisierung und eine Hantzsch-Thiazolsynthese eingesetzt werden. Der 3-Hydroxypyridinkern **46** sollte über eine hetero-Diels–Alder-Reaktion dargestellt werden.

Die Entwicklung der Synthesemethode zur Darstellung von peptidintegrierten Oxa- und Thiazolen ausgehend von Aminosäuren durch Aza-Wittig-Ringschlüsse und die Darstellung des Bisthiazols **44**, sowie die Synthese des Indolbausteins **40** wurden von M. Riedrich durchgeführt.^[36,160-162] Die Synthese des Tristhiazolylpyridins **42** und die Ausarbeitung der hetero-Diels–Alder-Reaktion erfolgten durch J.-Y. Lu.^[37,163]

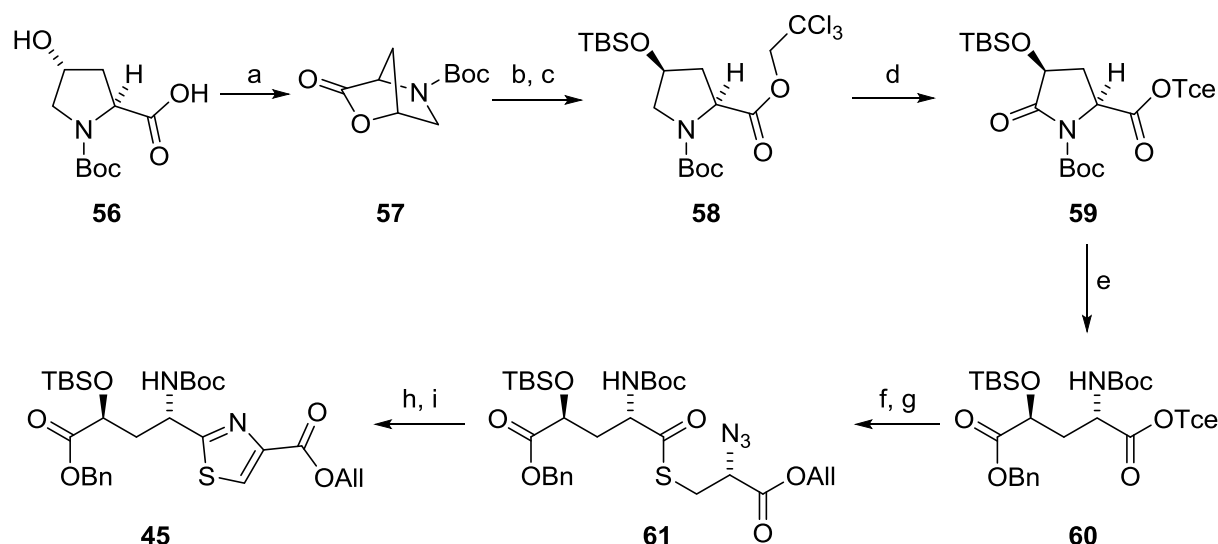
1.5.4 Thiazol-Synthesen durch Aza-Wittig-Ringschlüsse nach Riedrich

Nachfolgend sind die Synthesen der beiden Thiazole **44** und **45**, sowie deren Verknüpfung zum Bisthiazol **43** beschrieben. In Schema 1.5 ist die Synthese des Thiazols **44** dargestellt. Ausgehend von *S*-Trityl-*L*-Cystein **49** wurde die Aminfunktion mittels Diazotransfers nach Wong *et al.*^[164,165] in das entsprechende Azid überführt und die Carbonsäure zum Allylester alkyliert. Saure Trityl-Entschützung lieferte das Thiol **50**, welches danach mit *L*-Boc(*t*Bu)-Threonin zum Thioester **51** acyliert wurde. Dessen Aza-Wittig-Cyclisierung und anschließende Oxidation des intermediären Thiazolins lieferte das Thiazol **52**. Dieses wurde sauer *N*- und *O*-entschützt und mit *L*-Fmoc(*t*Bu)-Threonin zum Amid **53** *N*-acyliert. Durch Einsatz von Grieco-Reagenz (**55**) und oxidativer *syn*-Eliminierung konnte der Alkohol stereoselektiv in das Enamid **54** überführt werden.^[166,167] Abschließend wurde der Allylester Pd-vermittelt gespalten, um die Acylierung des Thiazols **45** zu ermöglichen.



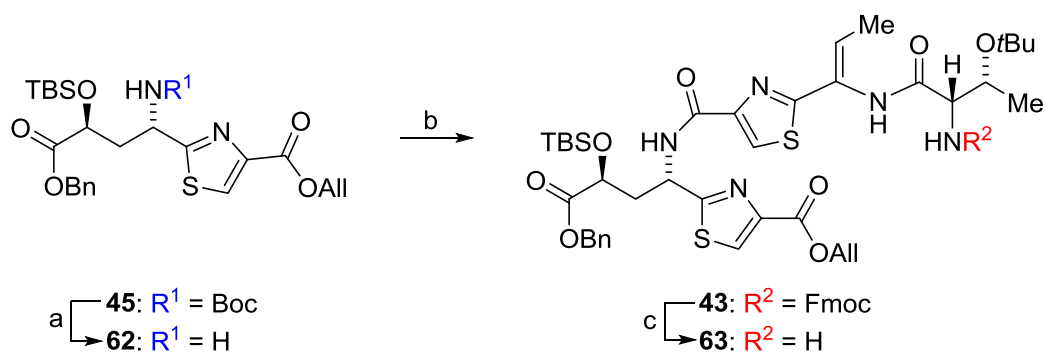
Schema 1.5: Synthese des Thiazols **44** durch Aza-Wittig-Cyclisierung nach Riedrich. Bedingungen: a) Tf-N₃, CuSO₄, Et₃N, H₂O/MeOH/CH₂Cl₂, 0 °C → RT, 12 h. b) i. Cs₂CO₃, MeOH; ii. Allylbromid, DMF, RT, 5 h, 88% (ü. 2 Stufen). c) TFA, Et₃SiH, CH₂Cl₂, RT, 1 h. d) BocThr(*t*Bu)OH, HOBT, EDCI, Et₃N, CH₂Cl₂, 0 °C → RT, 12 h, 79% (ü. 2 Stufen). e) PPh₃, THF, 0 °C → 40 °C, 6 h. f) DBU, BrCCl₃, CH₂Cl₂, 0 °C → RT, 4 h, 94% (ü. 2 Stufen). g) TFA, CH₂Cl₂, RT, 30 min. h) FmocThr(*t*Bu)OH, HOBT, EDCI, Et₃N, CH₂Cl₂, 0 °C → RT, 12 h, 97% (ü. 2 Stufen). i) **55**, PPh₃, THF, RT, 16 h. j) H₂O₂, RT, 30 min, 90% (ü. 2 Stufen). k) Pd(PPh₃)₄, PhSiH₃, CH₂Cl₂, RT, 10 min, 98%.^[36]

Die in Schema 1.6 dargestellte Synthese des Thiazols **45** beginnt mit kommerziell erhältlichem *N*-Boc-geschützten *trans*-*L*-Hydroxyprolin **56**. Dieses wurde im ersten Schritt unter Mitsunobu-Bedingungen in das Lacton **57** überführt und so die Konfiguration an Position 4 invertiert. Nach anschließender Öffnung des Lactons **57** mit Natriumtrichlor-ethanolat wurde der freigesetzte Alkohol mit einer TBS-Schutzgruppe versehen. Das Pyrrolidin **58** wurde dann RuO₄-vermittelt zum Lactam **59** oxidiert.^[168,169] Die Öffnung des Lactams **59** mit Natriumbenzylalkoholat lieferte die vierfach orthogonal geschützte γ -Hydroxyglutaminsäure **60**. Der Trichlorethylester **60** wurde reduktiv mit Zn gespalten und die erhaltene Carbonsäure mit dem Thiol **50** zum Thioesters **61** verknüpft. Dieser konnte dann mittels Aza-Wittig-Ringschluss und Oxidation in das Thiazol **45** überführt werden.



Schema 1.6: Synthese des Thiazols **45** ausgehend von *trans*-L-Hydroxyprolin: a) PPh_3 , DIAD, THF, $0\text{ }^\circ\text{C} \rightarrow \text{RT}$, 16 h, 62%. b) NaH, 2,2,2-Trichlorethanol, THF, $-78\text{ }^\circ\text{C}$, 30 min. c) TBSCl, Imidazol, DMF, $0\text{ }^\circ\text{C} \rightarrow \text{RT}$, 13 h, 69% (ü. 2 Stufen). d) RuO_2 , NaIO_4 , $\text{H}_2\text{O}/\text{MeCN}/\text{CCl}_4$, RT, 13 h, 76%. e) NaH, Benzylalkohol, THF, $-78\text{ }^\circ\text{C}$, 30 min, 63% (87% b.r.s.m.). f) Zn, KH_2PO_4 , THF/ H_2O ,), RT, 16 h, 85%. g) Thiol **50**, HOBT, EDCI, Et_3N , CH_2Cl_2 , $0\text{ }^\circ\text{C} \rightarrow \text{RT}$, 14 h, 86%. h) PPh_3 , THF, $0\text{ }^\circ\text{C} \rightarrow 40\text{ }^\circ\text{C}$, 6 h. i) DBU, BrCCl_3 , CH_2Cl_2 , $0\text{ }^\circ\text{C} \rightarrow \text{RT}$, 4 h, 92% (ü. 2 Stufen).^[36]

Die Verknüpfung der beiden Thiazol-Bausteine **44** und **45** ist in Schema 1.7 gezeigt. Nach Boc-Entschützung des Thiazols **45** wurde dieses mit dem Thiazol **44** verknüpft. Basische Fmoc-Entschützung lieferte das Amin **63**, bereit für die Verknüpfung mit dem Tristhiazolpyridin **42**.

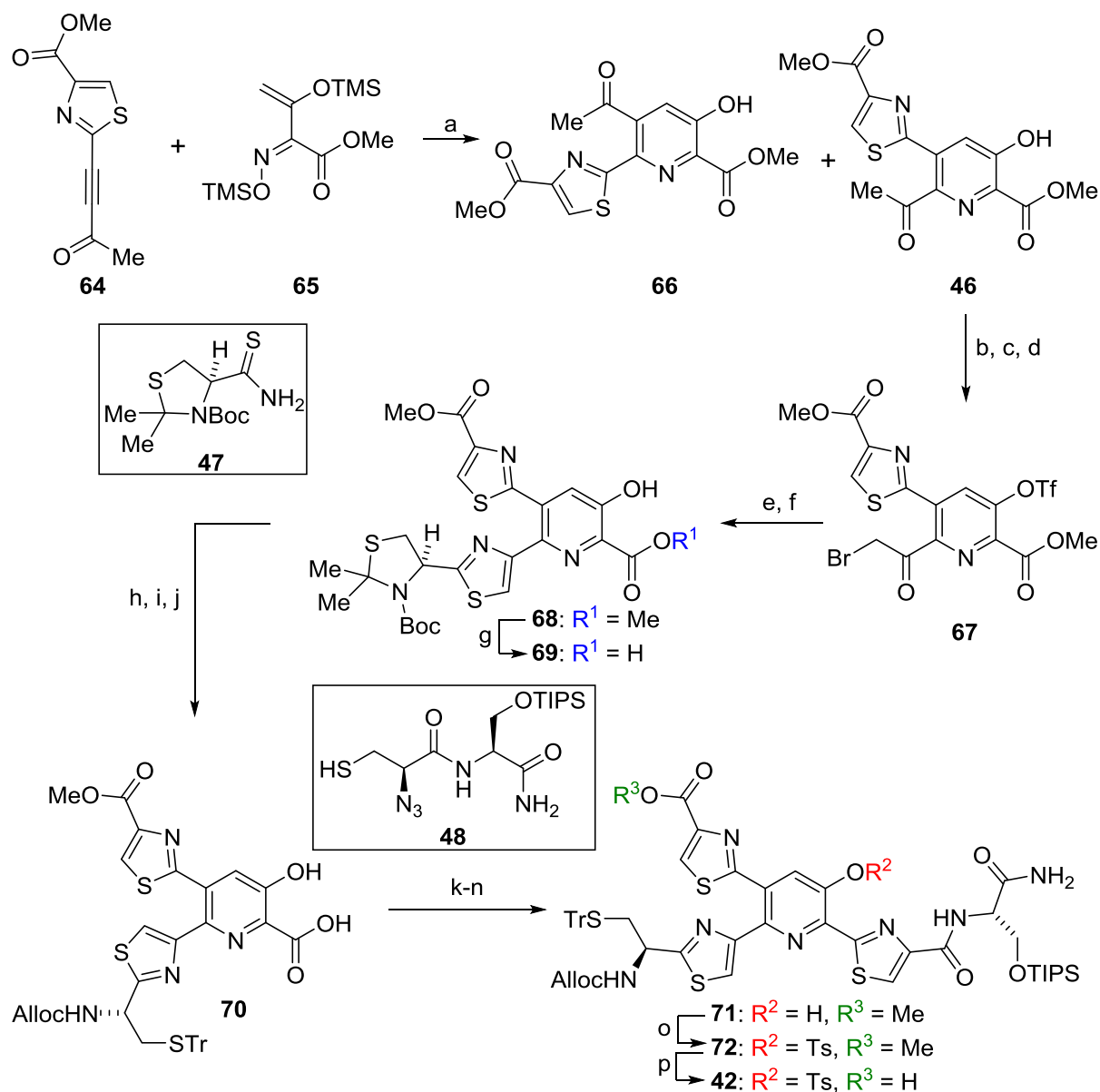


Schema 1.1: Verknüpfung der beiden Thiazole zum Peptid-Bisthiazols **43** nach Riedrich. Bedingungen: a) TFA, CH_2Cl_2 , RT, 1 h. b) **44**, HOBT, EDCI, Et_3N , CH_2Cl_2 , $0\text{ }^\circ\text{C} \rightarrow \text{RT}$, 15 h, 58% (ü. 2 Stufen). c) DBU, Piperidin, CH_2Cl_2 , RT, 20 min, 96%.

Unter Anwendung der Aza-Wittig-Cyclisierung als Schlüsselmethode zum Aufbau peptid-integrierter Thiazole konnte M. Riedrich ausgehend von kommerziellen Aminosäure-Bausteinen das Bisthiazol **43** innerhalb von 23 Stufen aufbauen.

1.5.5 Synthese des Pyridinkerns nach Lu

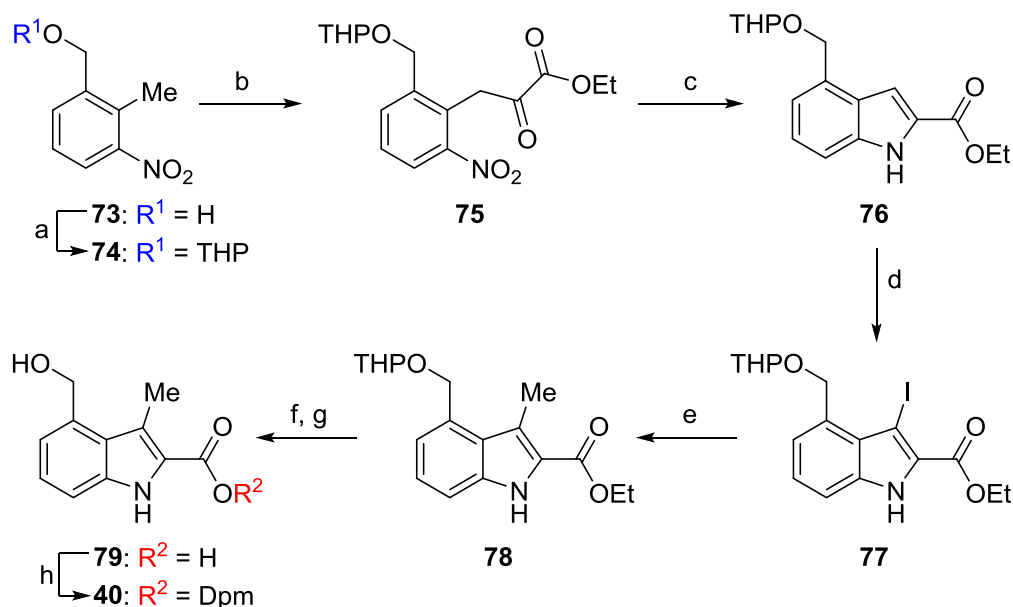
Die Synthese des zentralen 3-Hydroxypyridinkerns **42** über eine hetero-Diels–Alder Cycloaddition wurde durch Dr. Jin-Yong Lu erarbeitet (Schema 1.8).^[37,163] Die Umsetzung des Alkynylketons **64** mit dem 1-Azabutadien **65**^[170] lieferte die beiden 3-Hydroxypyridine **66** und **46** in einem Verhältnis von etwa 1:2 zu Gunsten des gewünschten Isomers **46**. Anschließend wurde das Phenol als Triflat geschützt und das Keton mit TIPSOTf zu einem Silylenolether umgesetzt. Die Spaltung des Ethers mit *N*-Bromsuccinimid (NBS) lieferte das α -Bromketon **67**, welches in einer modifizierten Hantzsch-Thiazolsynthese^[171-173] mit dem Thioamid **47**^[98] zu einem Bisthiazolpyridin umgesetzt wurde (Schritt e). Das Triflat wurde basisch entfernt, um anschließend über eine Sc^{III}-vermittelte Umsetzung selektiv einen der beiden Methylester im Diester **68** spalten zu können (Schritt g). Das Boc-geschützte Thioaminal wurde danach umgeschützt (**69** > **70**), da der Cysteinrest in späteren Stufen ansonsten nicht freigesetzt werden konnte. Zur Installation der Seitenkette wurde die Carbonsäure mit Phosgen aktiviert und mit dem Peptidthiol **48** umgesetzt. Nach sofortigem Aza-Wittig-Ringschluss und darauffolgender Oxidation wurde das Tristhiazolpyridin **71** erhalten, das am Phenol als Sulfonat geschützt wurde (Schritt o). Die Freisetzung der Carbonsäure gelang mit Me₃SnOH^[131] ohne Spaltung des Sulfonats. Der vollständige Tristhiazolpyridinkern **42** konnte durch Lu ausgehend von Alkynylketon **64** über eine lineare Sequenz von 16 Stufen und einer Gesamtausbeute von 4% erfolgreich hergestellt werden.



Schema 1.8: Synthese des Tristhiazolypyridins **42** via hetero-Diels–Alder Reaktion nach Lu. Bedingungen: a) Toluol, 180 °C, 3 h, **66**: 28%; **46**: 56%. b) Tf₂O, Et₃N, CH₂Cl₂, 0 °C → RT, 12 h, 80%. c) TIPSOTf, Et₃N, CH₂Cl₂, 0 °C → RT, 12 h, 99%. d) NBS, pH 7 Puffer, THF, 30 min, 97%. e) **47**, KHCO₃, THF, -40 °C → RT, 48 h; 2,6-Lutidin, TFAA, -20 °C, 2 h, 60%. f) TBAOH, 1,4-Dioxan oder NaOMe/MeOH, RT, 5-30 min, 99%. g) 5 mol% Sc(OTf)₃, pH 8.5, 1,4-Dioxan, 60 °C, 8.5 h, 90%. h) TFA, CH₂Cl₂, 30 min. i) TrCl, DMF, 14 h. j) AllocCl, NaHCO₃, THF/H₂O, 0 °C → RT, 2 h, 82% (ü. 3 Stufen). k) Phosgen, Et₃N, THF, -40 °C, 2 h. l) **48**, DMAP, -40 °C → RT, 48 h. m) PPh₃, THF, -20 °C → 40 °C, 21 h. n) BrCCl₃, DBU, CH₂Cl₂, -20 °C → RT, 2 h, 46% (ü. 4 Stufen). o) TsCl, Et₃N, DMAP, CH₂Cl₂, 0 °C, 1.5 h, 49%. p) Me₃SnOH, DCE, 60 °C, 4 h, 99%. [37,161,163]

1.5.6 Synthese des Indols nach Riedrich

Basierend auf einer bekannten Synthese des Nosiheptid-Indolfragments von Shin *et al.*,^[153] bei der der Indolester **76** als Intermediat auftrat, nutzte M. Riedrich eine Negishi-Kupplung zur Einführung der Methylgruppe (Schema 1.9).



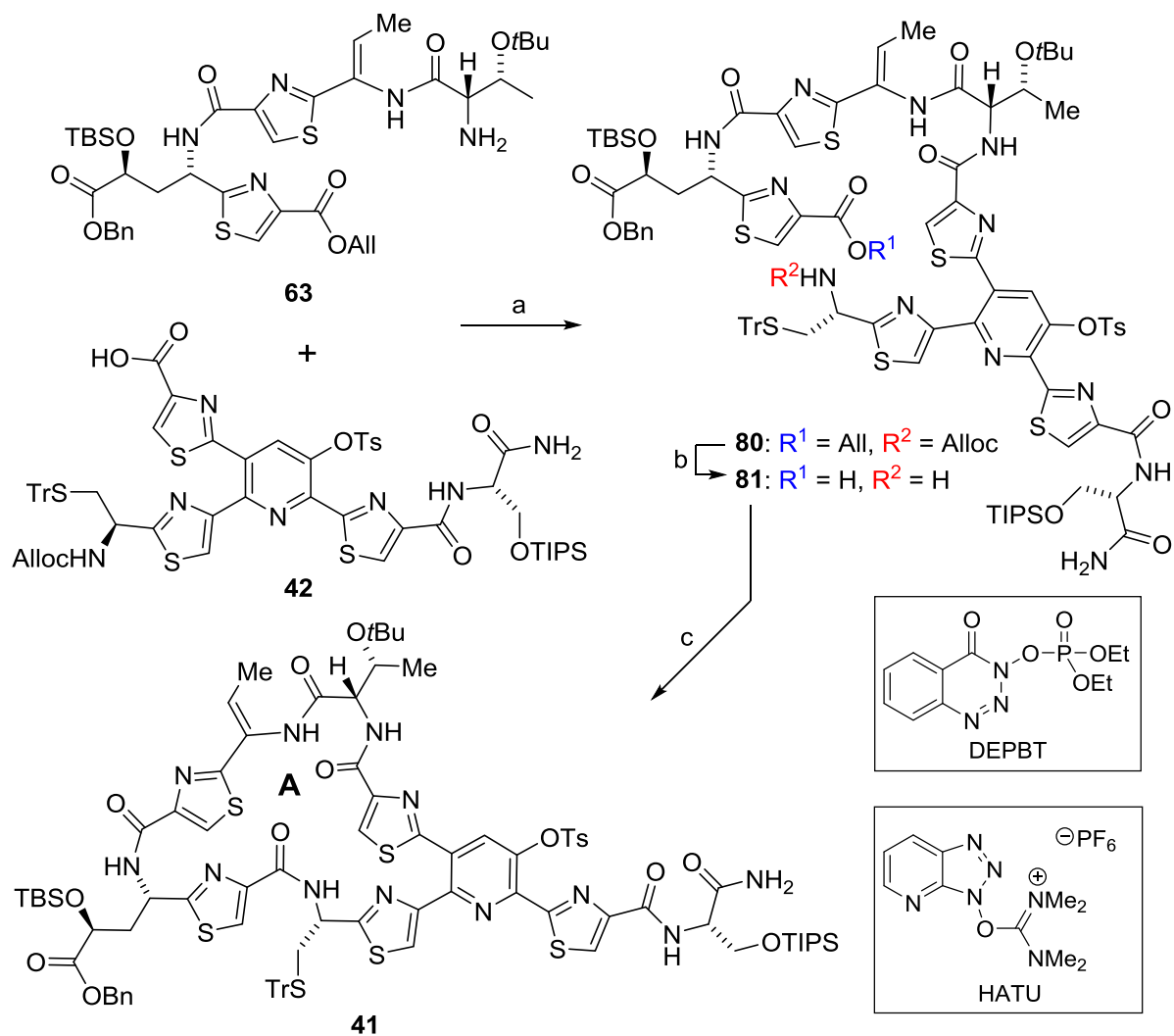
Schema 1.9: Synthese des Indolylalkohols **40** nach Riedrich. Bedingungen: a) 3,4-Dihydro-2*H*-pyran, *p*-Toluolsulfonsäure, CH₂Cl₂, 0 °C → RT, 13 h, 95%. b) (COOEt)₂, NaH, DMF, 0 °C → RT, 15 h, 85%. c) H₂, Pd/C, EtOH, RT, 1 h, 82%. d) K₂CO₃, I₂, DMF, RT, 5 h, 89%. e) Me₂Zn, Pd(dppf)Cl₂, 1,4-Dioxan, 110 °C, 16 h, 96%. f) 10% NaOH, H₂O/EtOH, 80 °C, 30 min. g) 70% AcOH, RT, 8 h, 73% (ü. 2 Stufen). h) Ph₂CN₂, kat. TFA, THF, 60 °C, 3.5 h, 68%.^[36]

Nach Schützung des Benzylalkohols **73** als Acetal wurde dieser mit Oxalsäurediethylester zum α -Ketoester **75** acyliert. Durch Reduktion der Nitrogruppe mittels Pd/C unter H₂-Atmosphäre wurde durch Kondensation des erhaltenen Amins mit der Ketogruppe das Indol **76** erhalten. Anschließende Iodierung lieferte selektiv das 3-Iodindol **77**, das Pd-katalysiert mit Me₂Zn zum 3-Methylindol **78** umgesetzt wurde. Danach wurden der Ester und die Acetalschutzgruppe gespalten. Säurekatalysierte Alkylierung der Carbonsäure mit Diphenyldiazomethan lieferte den gewünschten Dpm-Ester **40**.

Der Aufbau des Indol-Bausteins **40** gelang Riedrich ausgehend von kommerziell erhältlichem Benzylalkohol **73** über acht Stufen und einer Gesamtausbeute von 28%.

1.5.7 Verknüpfung der Bausteine und Ringschluss nach Lu und Riedrich

Die Verknüpfung des Peptid-Bisthiazols **63** mit dem Tristhiazolypyridin **42** konnte durch Lu und Riedrich nach Optimierung der Kupplungsbedingungen mit 3-(Diethoxyphosphoryloxy)-1,2,3-benzotriazin-4(3*H*)-on (DEPBT)^[174] realisiert werden (Schema 1.10).^[37]



Schema 1.10: Verknüpfung der Bausteine **63** und **42** und Synthese des Makrolactams **41**. Bedingungen: a) DEPBT, NaHCO₃, THF, RT, 15 h, 47%. b) Pd(PPh₃)₄, PhSiH₃, CH₂Cl₂, RT, 20 min, 83%. c) HATU, Et₃N, CH₂Cl₂/DMF, RT, 16 h, 56%.

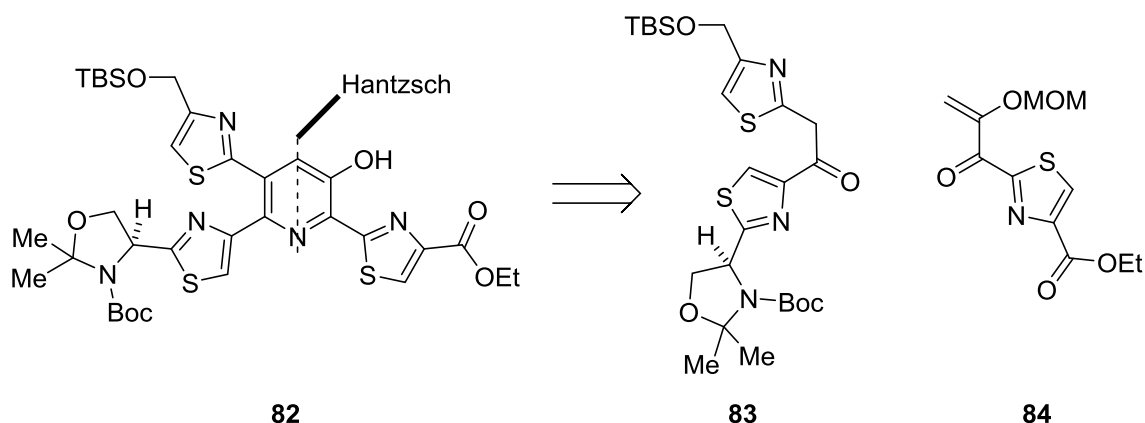
Die gleichzeitige Pd-vermittelte Alloc- und Allyl-Entschützung lieferte anschließend die Aminosäure **81** als linearen Vorläufer. Der Ringschluss zum A-Ring-Makrolactam gelang danach mit dem uroniumbasierten Kupplungsreagenz HATU.^[160]

Der erfolgreiche Aufbau des A-Ring-Makrolactams **41** legte den Grundstein für weitere Untersuchungen zur Einführung des Indolylalkohols **40**. Eine selektive Spaltung des

Benzylesters konnte jedoch nicht realisiert werden. Der Austausch gegen einen labileren *p*-Methoxybenzylesters war möglich, jedoch mit synthetischen Herausforderungen und großen Ausbeuteeinbußen verbunden.^[175]

1.5.8 Synthese des Nocathiacin-Pyridinkerns nach Ciufolini *et al.*

Basierend auf den Erfahrungen im Aufbau des Micrococcin-Kerns^[176] wurde 2015 die Synthese des Tristhiazolylpyridins **82** über eine modifizierte Hantzsch-Pyridinsynthese durch die Gruppe von Ciufolini publiziert.^[157]

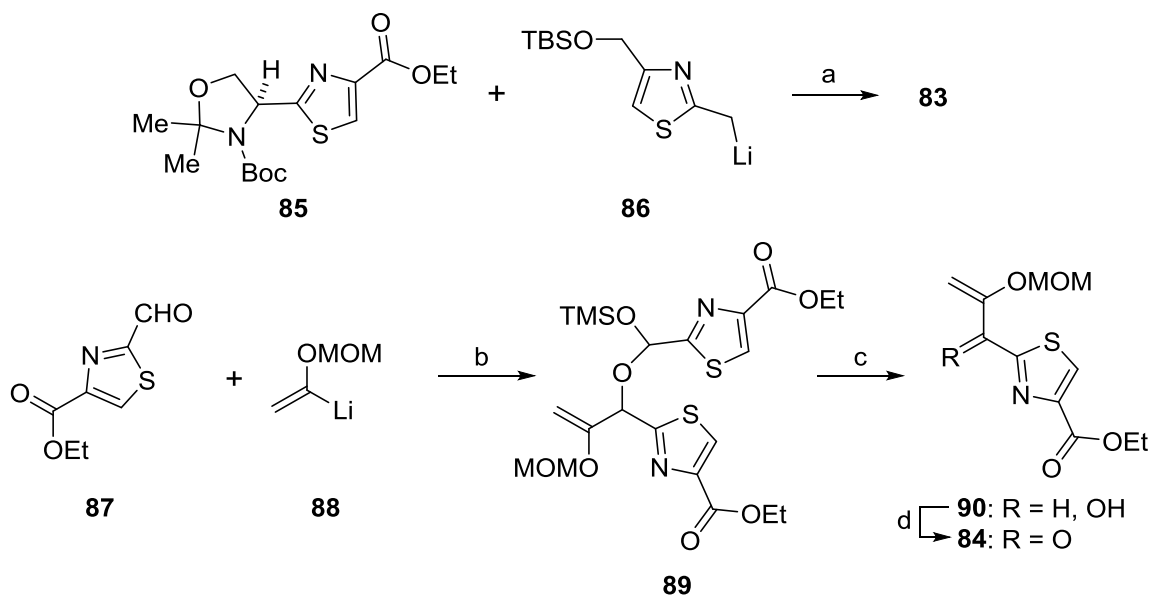


Schema 1.11: Retrosynthetische Analyse des Nocathiacin-Kerns **82** nach Ciufolini *et al.*^[157]

Der Pyridinkern **82** kann durch retrosynthetische Zerlegung auf das Bisthiazol-Keton **83** und das Thiazolyl-Enon **84** zurückgeführt werden (Schema 1.11).

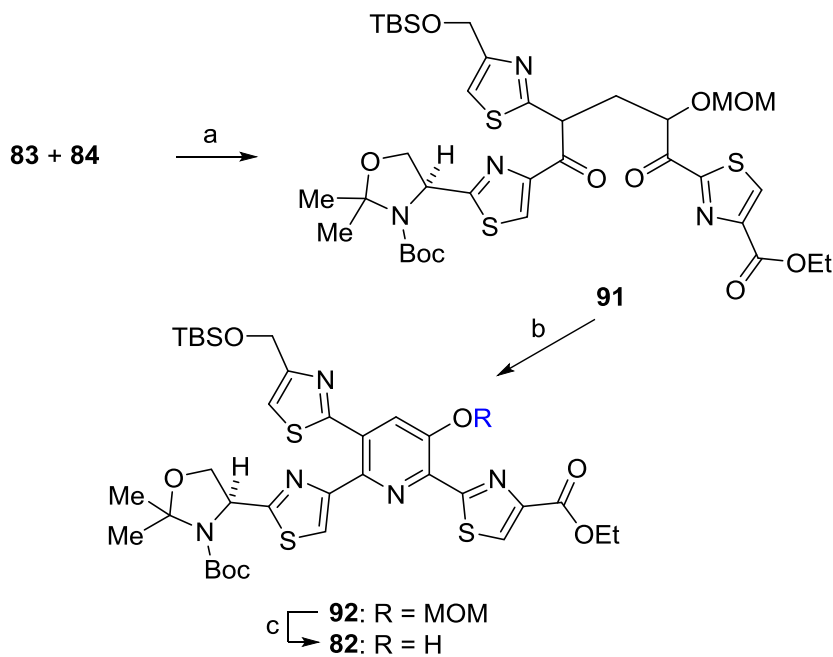
Die Synthese der beiden Ketone ist in Schema 1.12 gezeigt. Die Synthese des Ketons **83** wurde durch die Umsetzung des literaturbekannten Esters **85**^[177] mit zweifachem Überschuss der Organolithiumspezies **86**^[176] realisiert. Das überschüssige Äquivalent dient dabei wahrscheinlich zur Deprotonierung des gebildeten Ketons **83**.

Für die Darstellung des Enon **84** wurde im ersten Schritt der Aldehyd **87**^[178] mit dem lithiierten Methoxymethylvinylether **88** umgesetzt. Dabei wurde intermediär das Acetal **89** erhalten, welches mit TBAF zum Alkohol **90** gespalten wurde. Dieser wurde danach direkt mit MnO₂ zum Enon **84** oxidiert.



Schema 1.12: Synthese der Ketone **83** und **84**. Bedingungen: a) THF, $-78^{\circ}\text{C} \rightarrow \text{RT}$, 2 h, 74%. b) Tetrahydropyran, -78°C , 20 min; TMSCl, 10 min. c) TBAF, THF; 3 h. d) MnO_2 , CH_2Cl_2 , 48 h, 25% (ü. 3 Stufen).^[157]

Die beiden Bausteine wurden anschließend über eine 1,4-Addition verknüpft und das Diketon **91** umgehend unter sauren und oxidativen Bedingungen kondensierend zum Pyridin **92** umgesetzt. Dies gelang jedoch nur mit einer mäßigen Ausbeute von 28% (Schema 1.13).



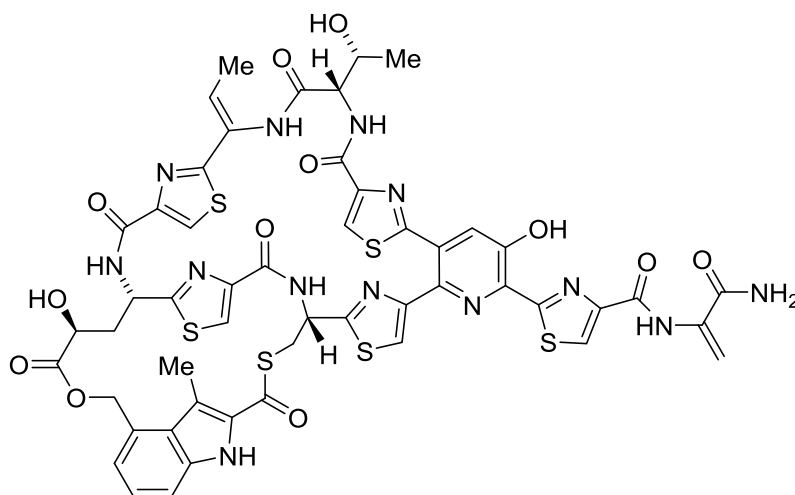
Schema 1.13: Modifizierte Hantzsch-Synthese des Pyridins **82** nach Ciufolini *et al.* Bedingungen: a) NaH, THF, 90 min, RT. b) NH_4OAc , AcOH/TFE, PPTS, O_2 -Atmosphäre, 60°C , 14 h, 28% (ü. 2 Stufen). c) PPh_3 , CBr_4 , DCE, 40°C , 3 h, 71%.

Die Entschützung der MOM-Gruppe gelang selektiv mit Hilfe von PPh_3 und CBr_4 und lieferte das 3-Hydroxypyridin **82**.^[179] Unter Einbeziehung der Schritte zur Darstellung der Startmaterialien **85**, **86** und **87**, ausgehend von kommerziellen Substanzen, gelang der Aufbau des MOM-Pyridins **92** in 14 Stufen mit einer längsten linearen Sequenz von nur sechs Stufen.^[157]

2 Ziele der Arbeit

2.1 Totalsynthese von Nosiheptid

Das vor fast 55 Jahren entdeckte Thiopeptidantibiotikum Nosiheptid (**6**, Abbildung 2.1) stellt aufgrund seiner strukturellen Vielfalt und dem herausragenden biologischen Wirkungsprofil ein lohnendes und herausforderndes Syntheseziel dar.



6: Nosiheptid

Abbildung 2.1: Struktur von Nosiheptid.

Die Entwicklung einer erfolgreichen Synthesestrategie würde neben der Darstellung des Moleküls selbst, einen Zugang zu Derivaten ermöglichen, welche über semisynthetische bzw. biotechnologische Wege nicht oder nur schwer verfügbar sein würden.^[44] Die Synthese geeigneter Derivate könnte zum besseren Verständnis des Wirkungsmechanismus und der Struktur-Wirkungsbeziehungen dieser Substanzklasse beitragen. Der Erkenntnisgewinn der Totalsynthese könnte darüber hinaus zur Synthese verwandter Verbindungen genutzt werden. Im Rahmen dieser Doktorarbeit sollte eine Totalsynthese, in Weiterentwicklung gruppeneigener Vorarbeiten von J.-Y. Lu und M. Riedrich (Kap. 1.5.3), erarbeitet werden. Dabei sollten zuerst das Bisthiazol-Fragment **93** bzw. **94**, sowie der bereits bekannte Tristhiazolypyridin-Kern **42**^[37] synthetisiert werden (Abbildung 2.2). Anschließend sollten diese reißverschlussartig (1. – 3.) miteinander verknüpft werden.

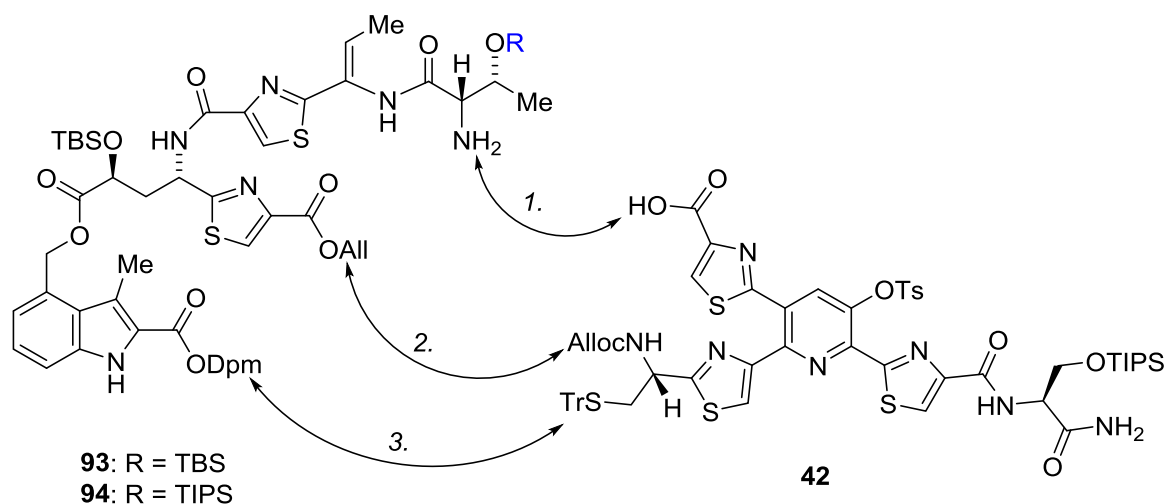
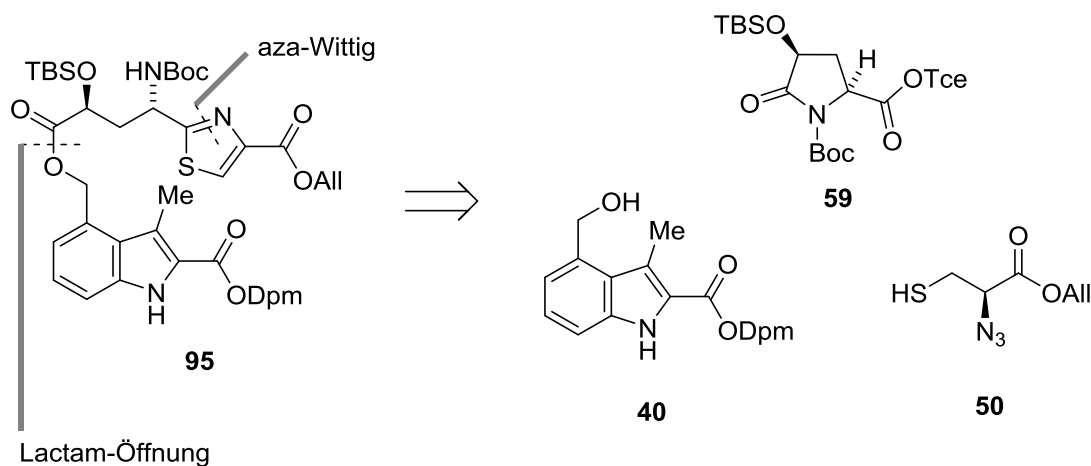


Abbildung 2.2: Geplante reißverschlussartige Verknüpfung der Fragmente **93/94** und **42**.

Nach erfolgreichem Aufbau des bismakrocyclischen Grundgerüsts, sollte die Serin-Seitenkette des Pyridin-Fragments **42** selektiv in ein Dehydroalanin überführt werden. Abschließend sollten etwaige Schutzgruppen entfernt werden.

Da sich die Einführung des Indol-Fragments in späten Synthesestufen zuvor als sehr herausfordernd erwiesen hatte,^[37] sollte dieses bereits während der Synthese des Thiazols **95** eingebracht werden (Schema 2.1).

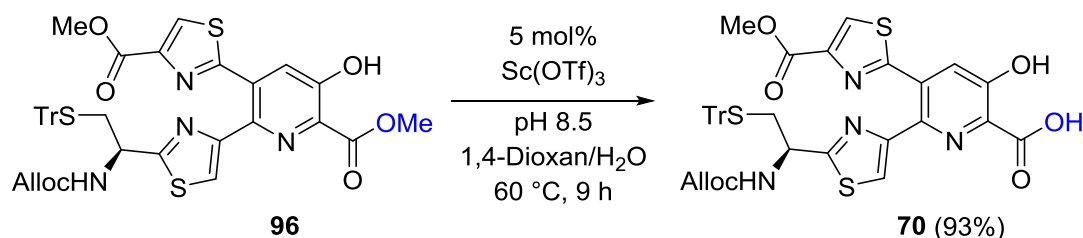


Schema 2.1: Retrosynthetische Analyse des Thiazols **95**.

Die Synthese des Thiazols **95** sollte grundsätzlich der durch M. Riedrich erarbeiteten Route folgen und das Thiazol durch Aza-Wittig-Cyclisierung aufgebaut werden (s. Kapitel 1.5.3). Die Einführung des Indol-Fragments **40** sollte durch Ring-Öffnung des Lactams **59** erfolgen.

2.2 Regioselektive Umfunktionalisierung von 3-Hydroxypicolinaten

Im Verlauf der Entwicklung einer Totalsynthese des Thiopeptidantibiotikums Nosiheptid war von J.-Y. Lu eine selektive Hydrolyse des 3-Hydroxypyridins **96** gefunden worden (Schema 2.2).^[37]



Schema 2.2: Regioselektive Verseifung des Bisthiazolypyridins **96** nach Lu.^[37]

Im Rahmen dieser Arbeit sollte die mechanistische Hypothese dieser selektiven Umsetzung experimentell überprüft und ggf. verfeinert werden. Dabei sollten Untersuchungen sowohl zum Einfluss des Sc(III)-Salzes als auch dem der OH-Gruppe mit den beiden Triestern **97** und **98** durchgeführt werden (Abbildung 2.3)

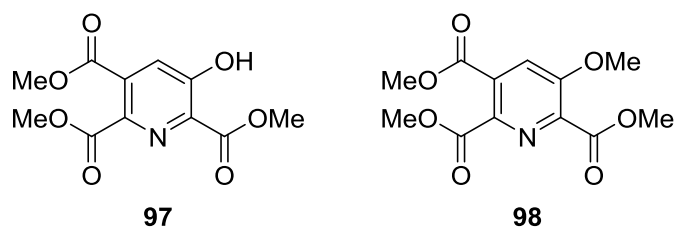
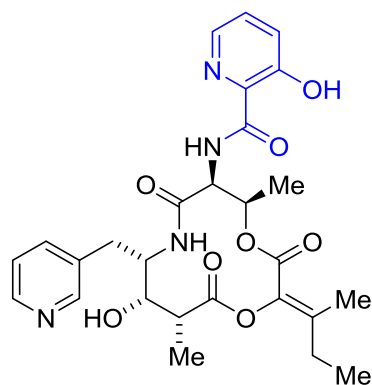


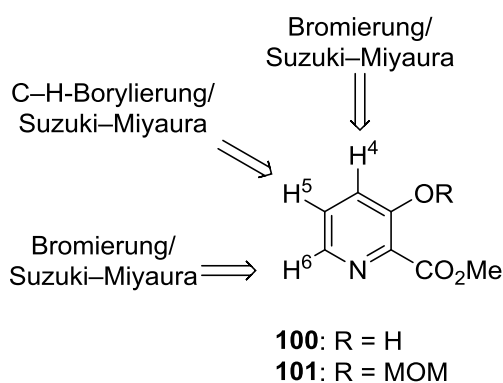
Abbildung 2.3: Strukturen der beiden als Testsubstrate vorgesehenen Triester **97** und **98**.

2.3 Synthese substituierter 3-Hydroxypicolinsäuren

Im Laufe der Arbeit wurden verschiedene 3-Hydroxypyridinderivate hergestellt. Für eine Zusammenarbeit mit Prof. Dr. Karl-Heinz Altmann (ETH Zürich) sollte die dafür entwickelte Chemie genutzt werden, um substituierte 3-Hydroxypicolinsäuren zur Derivatisierung des Tuberkulostatikums Pyridomycin^[180-182] (**99** in Abbildung 2.4) herzustellen.

**99:** Pyridomycin**Abbildung 2.4:** Struktur des Tuberkulostatikums Pyridomycin.

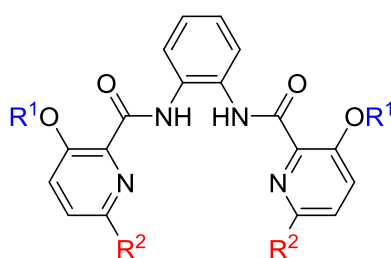
Ziel war es, ausgehend von 3-Hydroxypicolinsäuremethylester jeweils eine der aromatischen Positionen zu substituieren (Schema 2.5). Dafür sollten die Positionen 4 und 6 über eine Bromierung und anschließende Pd-katalysierte Suzuki–Miyaura Kreuzkupplung^[183] substituiert werden. Die Position 5 sollte mittels Ir-katalysierter C–H-Aktivierung boryliert werden.^[184,185] Anschließend wäre ebenfalls eine Suzuki–Miyaura-Kupplung möglich.

**Schema 2.5:** Schema zur Substitution der aromatischen Positionen in 3-Hydroxypicolinsäuremethylester.

In Zukunft sollen in Zürich Derivate des Pyridomycins hergestellt und auf veränderte pharmakologische Eigenschaften hin untersucht werden.

2.4 Synthese tetradentater Biscarboxamid-Liganden

Basierend auf den Erfahrungen mit der Synthese von substituierten 3-Hydroxypicolinsäuren sollten in Zusammenarbeit mit Jun.-Prof. Dr. Alexander Schiller (Friedrich-Schiller-Universität Jena, Institut für Anorganische und Analytische Chemie) tetradentate 1,2-Bis(pyridin-2-carboxamido)-benzen-Liganden synthetisiert werden, die einen 3-Hydroxy- bzw. 3-Methoxy-Substituenten tragen (Abbildung 2.6).



102: $R^1 = H$, $R^2 = H$

103: $R^1 = H$, $R^2 = F$

104: $R^1 = Me$, $R^2 = H$

105: $R^1 = Me$, $R^2 = F$

Abbildung 2.6: Strukturen der geplanten Biscarboxamid-Liganden.

Diese sollten anschließend vom Kooperationspartner zu Nitrosyl-Ruthenium-Komplexen umgesetzt werden und auf ihre Eigenschaften als NO-freisetzende Materialien hin untersucht werden.

3 Totalsynthese von Nosiheptid

3.1 Einleitung

Nosiheptid (**6**, Abbildung 3.1)^[139] gehört mit einer minimalen Hemmkonzentration (MIC) von 0.06-0.125 mg/L gegenüber verschiedenen *S. aureus*-Stämmen^[31] zu den potentesten Vertretern der Thiopeptidantibiotika.^[26]

„Es enthält einen ungewöhnlichen 3-Hydroxypyridin-Kern, verschieden substituierte Thiazole, ein sterisch gehindertes aromatisches B-Ring-Thiolacton und einen Indolylmethylester, die alle in ein makrobicyclisches Gerüst eingebettet sind, das eine abgehende Seitenkette mit einer Dehydroaminosäure trägt.“^[120]

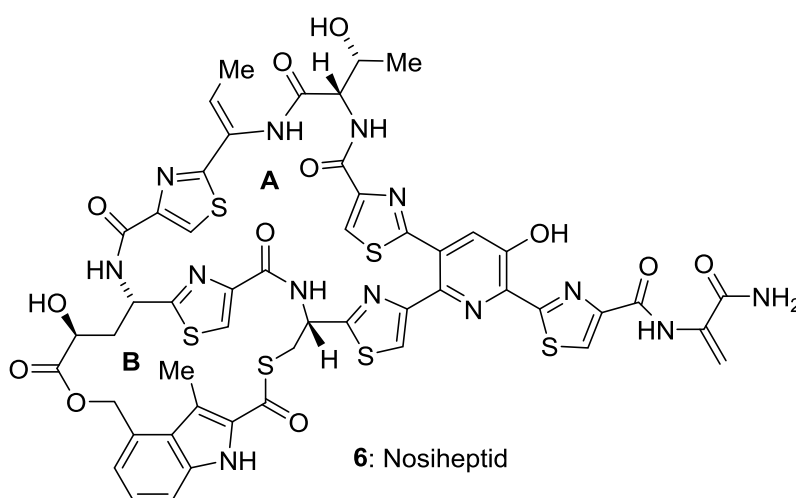


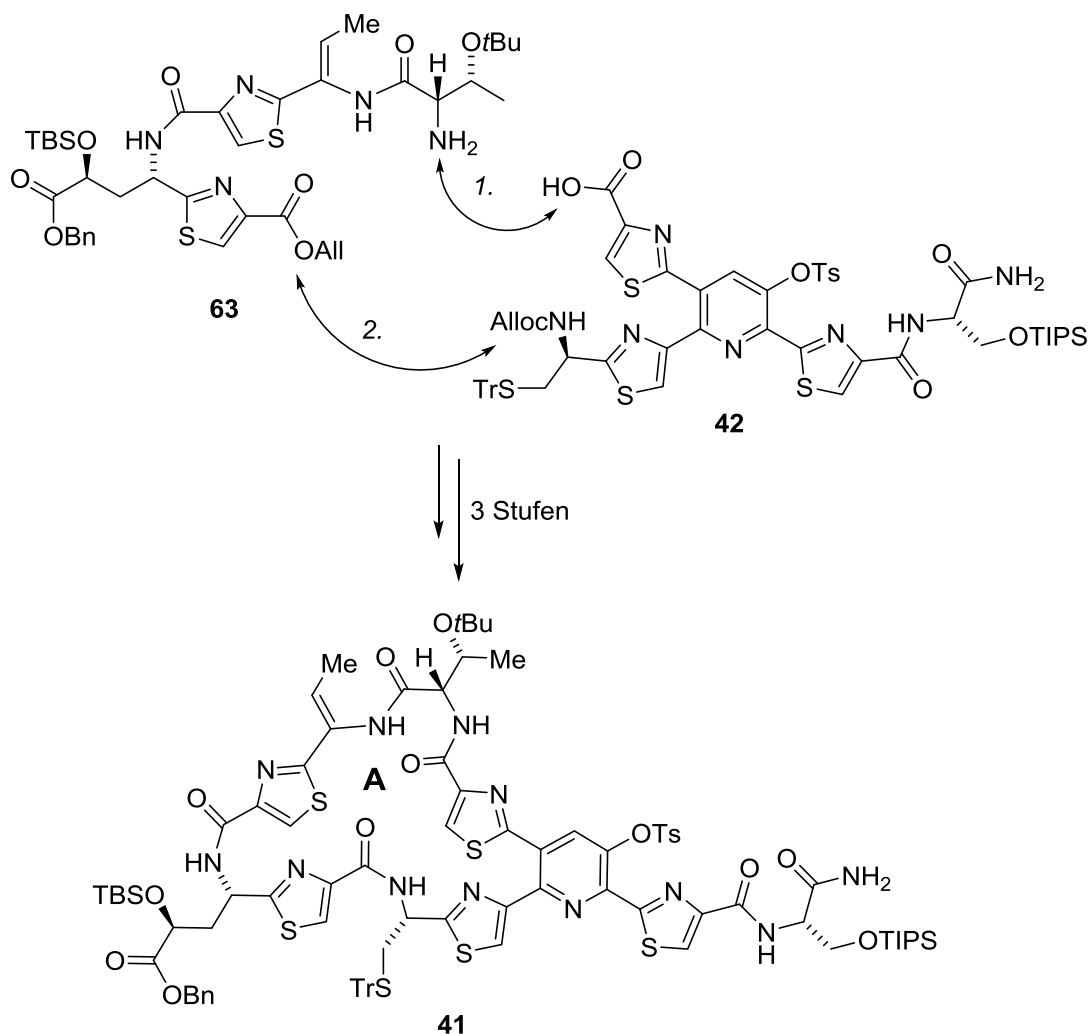
Abbildung 3.1: Struktur von Nosiheptid.

Diese einzigartigen strukturellen Eigenschaften in einer hochfunktionalisierten Architektur machen Nosiheptid zu einer lohnenden Zielstruktur für die Entwicklung neuer chemischer Methoden. Durch eine konvergente Synthese, die den Austausch von Bausteinen zulässt, könnten neue Derivate hergestellt werden, die eine weitergehende chemisch-biologische Profilierung dieses potenten und strukturell ungewöhnlichen Antibiotikums ermöglichen könnten.

3.2 Synthesestrategie

3.2.1 Rückschlüsse aus früheren Arbeiten

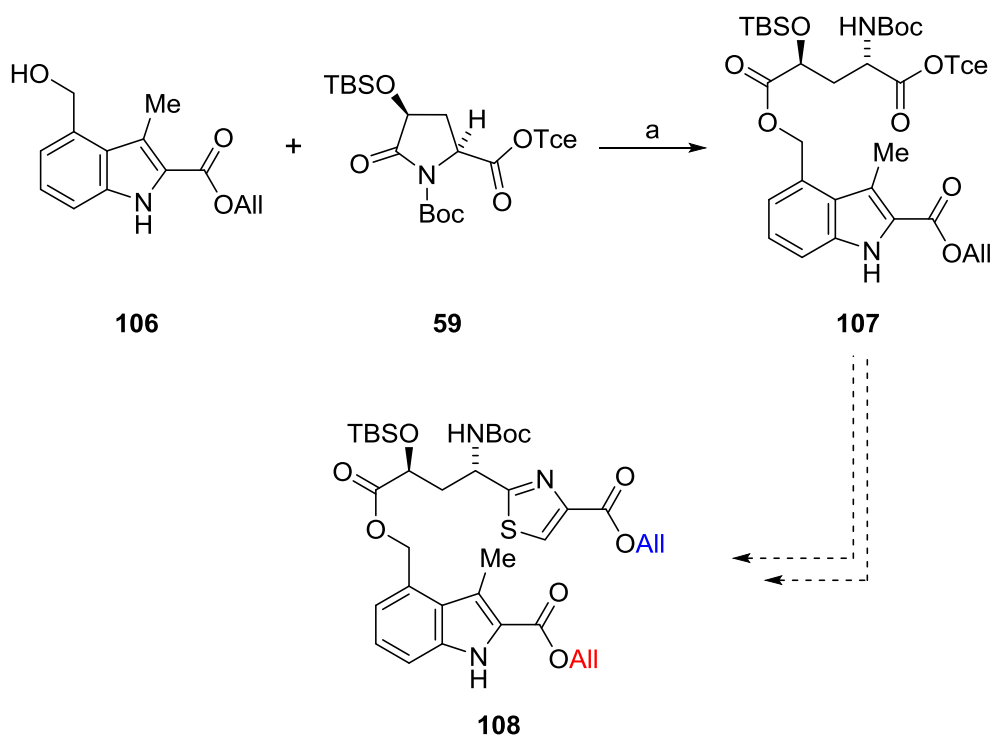
Wie bereits in Kapitel 1.5.3 dargestellt, gelang es J.-Y. Lu und M. Riedrich in vorhergehenden Arbeiten den A-Ring-Makrocyclus aus den beiden Fragmenten **42** und **63** durch aufeinanderfolgende Amid-Knüpfunen aufzubauen (Schema 3.1).^[36,37,161]



Schema 3.1: Aufbau des A-Ring-Makrocyclus von Nosiheptid nach Lu und Riedrich mit angegebener Reihenfolge der Amid-Knüpfunen.^[36,37]

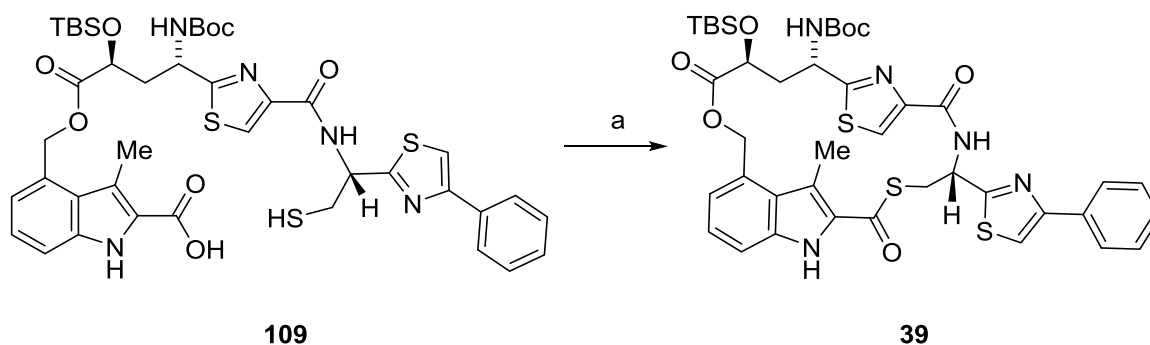
Diese Strategie sollte nun in modifizierter Form für eine Totalsynthese von Nosiheptid genutzt werden.

Eine Acylierung des Indolylalkohols **106** durch Öffnung des Lactams **59**, zur früheren Einführung des Indolfragments, konnte zuvor von P. Winter durchgeführt werden (Schema 3.2).^[186]



Schema 3.2: Einführung des Indols durch Lactam-Öffnung nach P. Winter. Bedingungen: a) NaH, THF, -78 °C, 75 min, 41%.

Der durch Winter eingesetzte Allyl-Ester (rot) wäre jedoch in späteren Stufen nicht mit dem am Thiazol angebrachten Allylester (blau) kompatibel und müsste durch eine orthogonale Esterschutzgruppe ausgetauscht werden. Dafür würde sich ein Diphenylmethylester (Dpm) anbieten, da dieser gleichzeitig mit der Trityl-Gruppe am Cystein-Rest abgespalten werden könnte. Der B-Ring könnte dann über eine Makrothiolactonisierung geschlossen werden. Diese konnte bereits durch Moody *et al.* mit einem vereinfachten Testsystem (**109**) erfolgreich demonstriert werden (Schema 3.3).^[156]

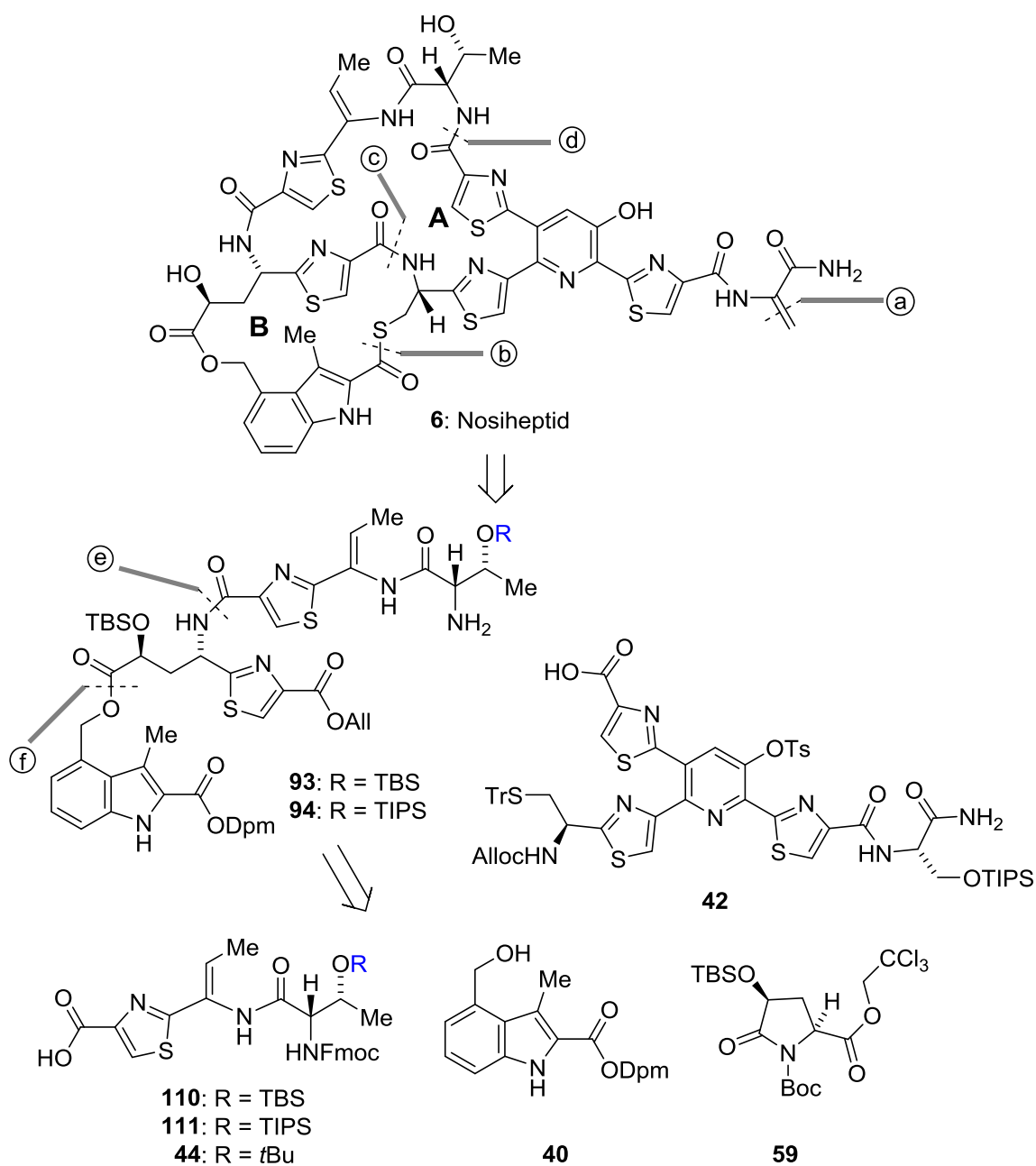


Schema 3.3: Aufbau des B-Ring-Makrothiolactons nach Moody *et al.*. Bedingungen: a) DCC, DMAP THF, 16 h, 52% oder PyBOP, EtNiPr₂, THF, 16 h, 47%.^[156]

Eine Anpassung der Schutzgruppe an der Threonin-Seitenkette sollte ebenfalls vorgenommen werden, da die zuvor eingesetzte *t*Bu-Gruppe nicht orthogonal zum Dpm-Ester und der Trityl-Schutzgruppe am Cystein-Rest wäre.

3.2.2 Retrosynthetische Analyse

Basierend auf den im vorhergehenden Abschnitt dargestellten Überlegungen erfolgte die retrosynthetische Planung der Synthese von Nosiheptid (**6**) wie in Schema 3.4 gezeigt.

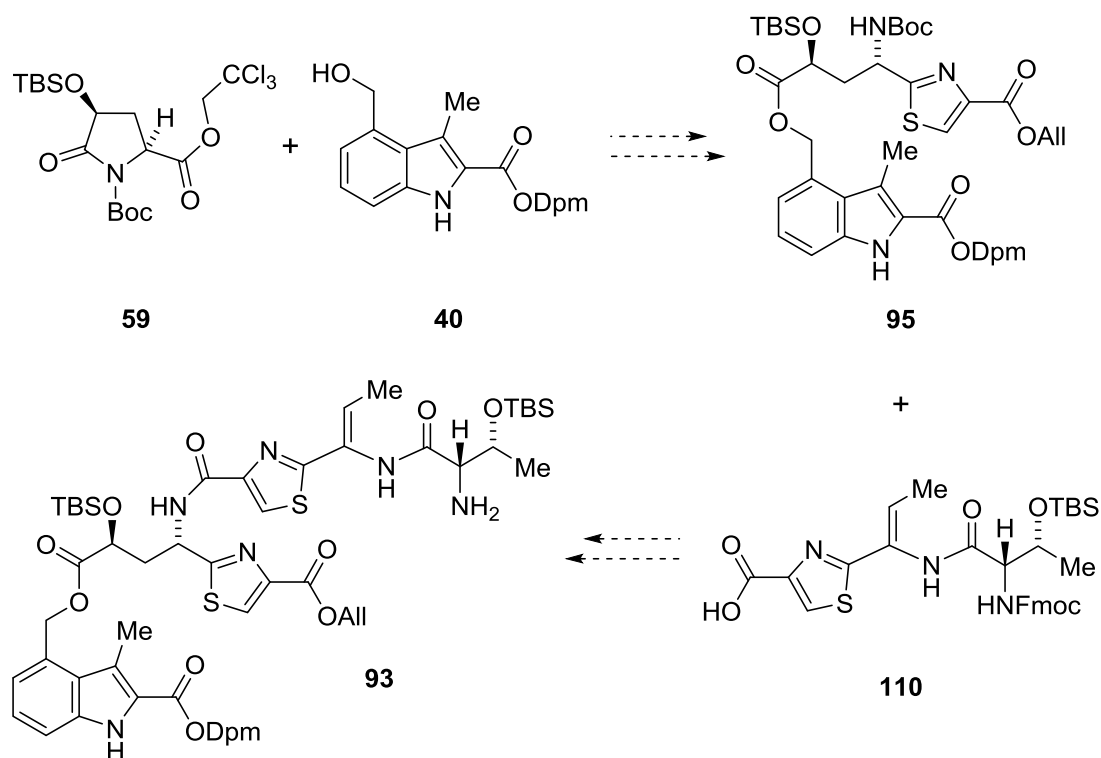


Schema 3.4: Retrosynthetische Analyse von Nosiheptid.

Die Einführung des Dehydroalanins (DHA) sollte aufgrund seiner Reaktivität als Michael-Akzeptor, und der damit verbundenen Inkompatibilität mit Thiolvorstufen des Thioesters, erst zu einem späten Zeitpunkt der Synthese stattfinden. Dies sollte über eine Eliminierung einer Serin-Seitenkette erfolgen (a). Der Thioester wurde, wie bereits oben erläutert, auf eine ω -Mercaptosäure mit säurelabilen Schutzgruppen (Dpm, Tr) zurückgeführt (b). Die parallele Spaltung dieser beiden Gruppen würde den Aufbau des B-Ring-Makrobislactons ermöglichen. Basierend auf der erfolgreichen Makrolactamisierung zum A-Ring-Modell^[161,175] (Kap. 1.5.3), wurde an zwei strategischen Amidbindungen (c/d) weiter zerlegt und somit die Bis-Thiazol-Fragmente **93/94** und das bereits bekannte Tristhiazolylpyridin **42**^[37] mit den entsprechenden Schutzgruppen erhalten. Als Schutzgruppe an der Threonin-Seitenkette sollte eine Silylschutzgruppe eingesetzt werden, die ggf. in Ihrer Stabilität angepasst werden könnte. Die Bis-Thiazol-Fragmente **93/93** lassen sich auf die Peptidthiazole **110/111** vereinfachen (e), deren Synthesen der bekannten Route für das Derivat **44**^[36] folgen sollten (Kap. 1.5.3). Wie bereits zuvor diskutiert, sollte die Einführung des Indol-Bausteins **40** über die Öffnung des Lactams **59** (f) erfolgen.

3.2.3 Etappenziele und Herausforderungen

Neben der Darstellung bereits literaturbekannter Fragmente, war eines der ersten Etappenziele die Darstellung des Bisthiazols **93**, beispielhaft mit einer TBS-Gruppe an der Threonin-Seitenkette versehen (Schema 3.5).



Schema 3.5: Darstellung des indoltragenden Bisthiazolfragments **93** als erstes Etappenziel.

Dieses könnte anschließend mit dem Pyridin-Kern verknüpft und die Makrocyclen aufeinanderfolgend aufgebaut werden. Dafür mussten jedoch zuerst die Bedingungen zur gleichzeitigen Entschützung des Dpm-Esters und der Trityl-Schutzgruppe und anschließenden Makrothiolactonisierung entwickelt werden. Dies sollte mit Hilfe des in Abbildung 3.2 dargestellten Testsystems erfolgen.

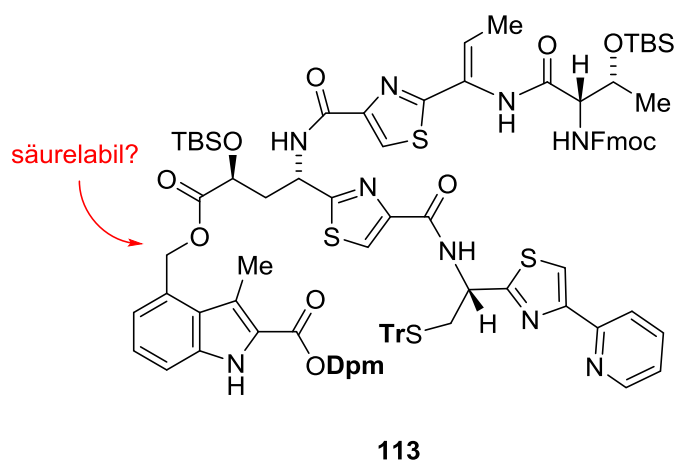
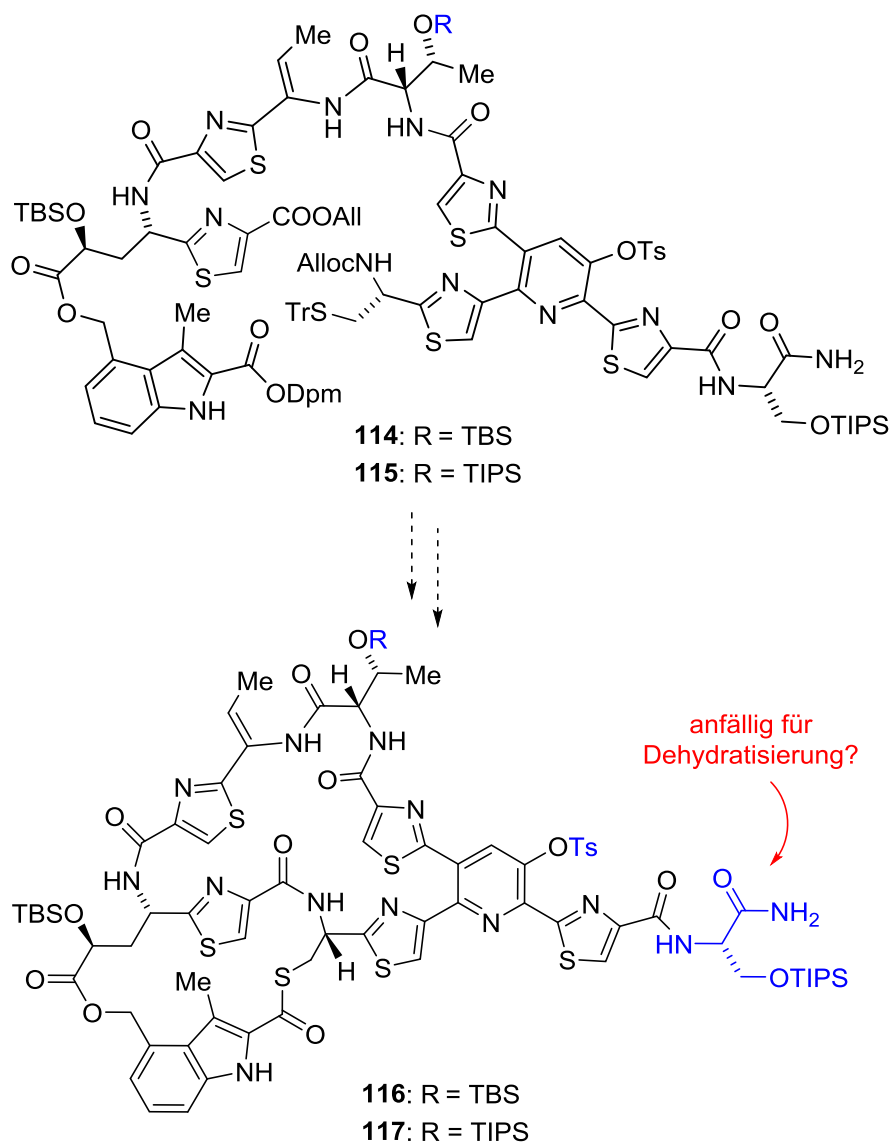


Abbildung 3.2: Testsystem zur gleichzeitigen Dpm- und Tr-Spaltung und anschließender Makrothiolactonisierung.

3.2 Synthesestrategie

Die unbekannte Stabilität des Indolylesters musste dafür ergründet und in der späteren Synthese berücksichtigt werden (Kap. 3.3).

Die vollständigen linearen Vorläufer **114/115** sollten dann durch aufeinander folgende Makrocyclisierungen in die Bismakrocyclen **116/117** überführt werden (Schema 3.6).



Schema 3.6: Geplante Darstellung der Bismakrocyclen **116/117** aus den linearen Vorläufern **114/115**.

Nach Aufbau des B-Ring-Thiolactons wäre die Einführung des elektrophilen Dehydroalanins möglich. Dabei wurden zwei mögliche Vorgehensweisen in Betracht gezogen. Zum einen, eine vollständige Entschützung aller Silylschutzgruppen und anschließende selektive Sulfonierung der primären OH-Gruppe und nachfolgende Eliminierung des Sulfonats, zum anderen eine selektive Spaltung der primären Silylschutzgruppe und eine drauffolgende Umwandlung des Serinrest in ein Dehydroalanin. Die mögliche Neigung des terminalen

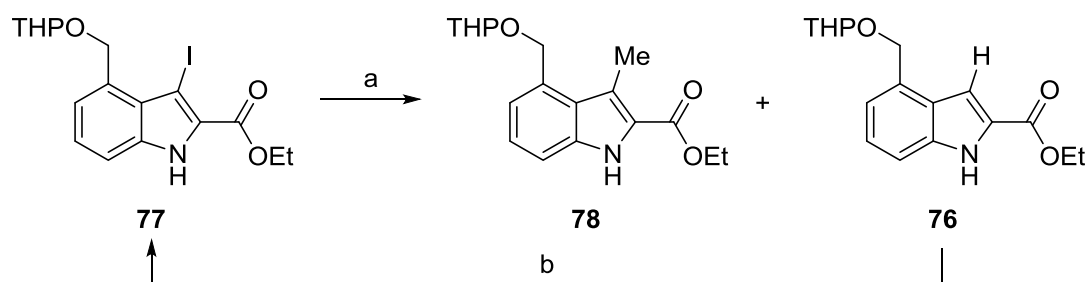
Amids zur Dehydratisierung musste hierbei besonders berücksichtigt werden.

Darüber hinaus mussten Bedingungen für eine selektive Entschützung der Ts-Gruppe mit einem geeigneten Nucleophil gefunden werden. Dies sollte, sowohl über Studien am Pyridinfragment als auch an semisynthetisch dargestellten Verbindungen erfolgen.

3.3 Synthese des Indol-Bausteins

3.3.1 Aufbau des Indols

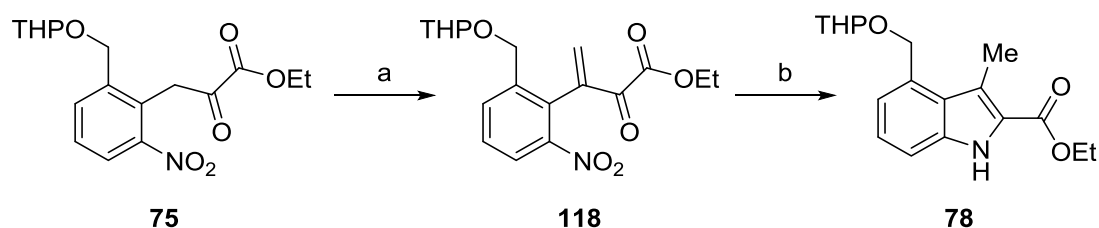
Der Synthesegang begann mit dem Aufbau des Indols. Es war ursprünglich geplant den Indol-Baustein **40** nach der durch M. Riedrich erarbeiteten Route zu synthetisieren (Kapitel 1.5.3). Beim Nachvollziehen der Synthesevorschrift wurde aber in der Negishi-Kupplung mit Me_2Zn immer wieder eine begleitende Hydrodehalogenierung des 3-Iodindols **77** beobachtet (Schema 3.7).^[159]



Schema 3.7: Synthese des 3-Methylindols **78** über Negishi-Kreuzkupplung. Bedingungen: a) Me_2Zn , $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$, 1,4-Dioxan, 16 h, 110 °C, 95%. b) I_2 , K_2CO_3 , DMF, RT, 16 h, 17-23% **77**, 70-75% **78**.

Das Verhältnis zwischen den nicht trennbaren Produkten schwankte je nach Versuch zwischen 3:1 und 5:1 (Me:H). Erst durch Re-Iodierung des Gemischs konnte eine chromatographische Trennung erreicht werden. Dieser Umweg erwies sich bei Ansätzen in größerem Maßstab als sehr aufwendig.

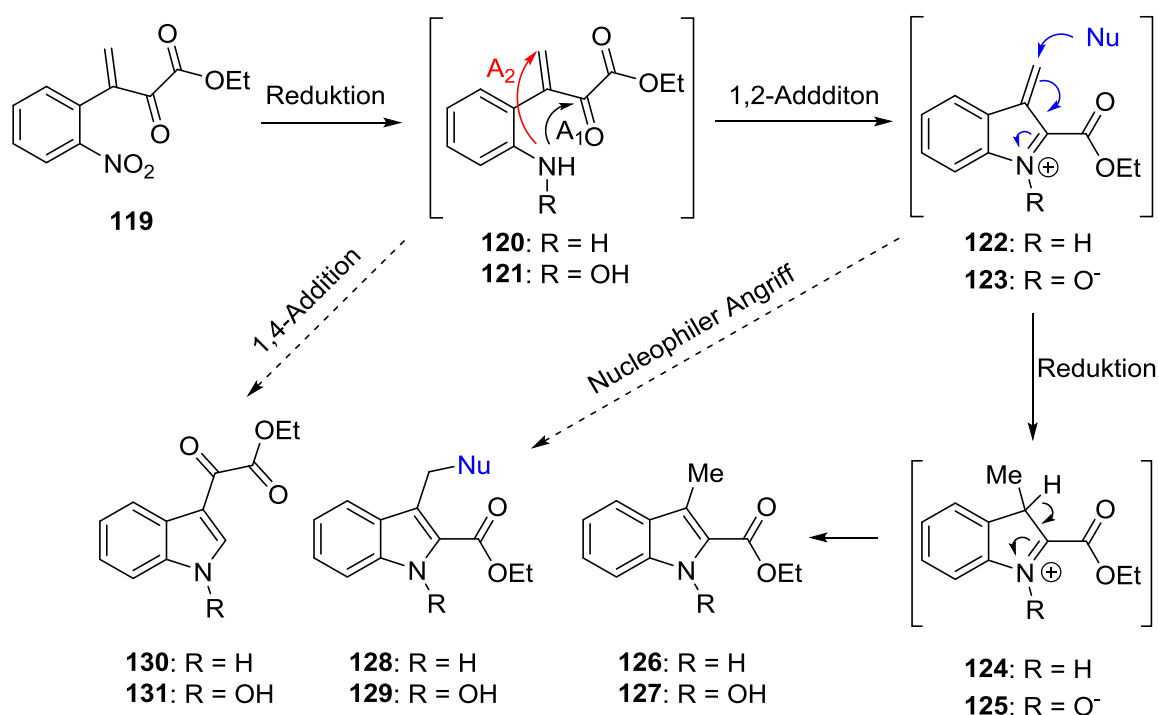
In bisher nicht publizierten Arbeiten hatte M. Riedrich alternativ gezeigt, dass eine Einführung der Methylgruppe über eine Methylierung des α -Ketoesters **75** und dessen anschließende Umsetzung in einer Reissert-Indol-Synthese zum 3-Methylindol **78** mit PtO_2 möglich war (Schema 3.8).^[187]



Schema 3.8: Synthese des 3-Methylindols **78** nach Riedrich.^[187] Bedingungen: a) Dimethylmethylideniminiumchlorid (Böhme Salz),^[188] Et₃N, CH₂Cl₂, RT, 13 h, 84%. b) PtO₂, EtOAc, 1 bar H₂, RT, 2 h, 70%.

Diese Umsetzung hing jedoch sehr stark von der genutzten PtO_2 -Charge ab und konnte in späteren Versuchen durch M. Riedrich nicht reproduziert werden. In der vorliegenden Arbeit wurde diese Vorgehensweise erneut aufgegriffen. Dabei flossen auch die durch die Gruppe von Nicolaou gewonnen Erkenntnisse zur Synthese von *N*-Hydroxyindolen ein, die Nitroarylenone als Substrate einsetzten.^[147,148,189]

Um den Gedankengang zur Optimierung der Hydrierungsbedingungen zu illustrieren, ist Schema 3.9 ein hypothetischer Mechanismus der Reissert-Indol-Synthese, ausgehend vom Nitroarylenon **119** dargestellt. Mögliche Nebenreaktionen sind ebenfalls gezeigt.



Schema 3.9: Mechanismus der Reissert-Indol-Synthese mit Nitroarylenon **119** und mögliche Nebenreaktionen.

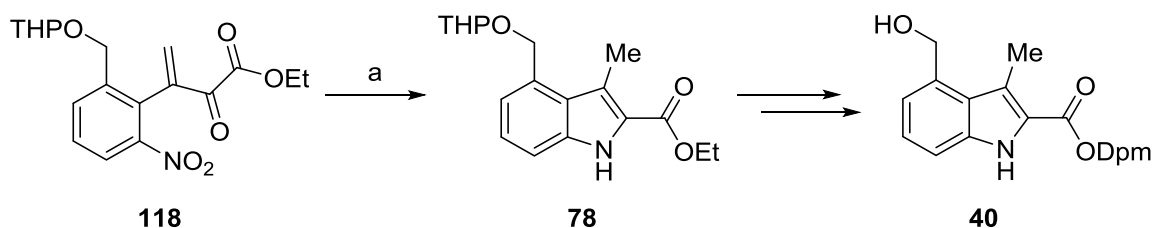
Im ersten Schritt findet eine Reduktion der Nitro-Gruppe zum Anilin **120** statt. Dabei ist auch eine teilweise Reduktion zum Hydroxylamin **121** möglich. Anschließend kann das Anilin **120** bzw. Hydroxylamin **121** über zwei Wege reagieren. Über den Reaktionspfad A₁ reagiert der Stickstoff über eine Kondensationsreaktion mit dem Carbonylkohlenstoff des Ketons zum α,β -ungesättigten Iminium **122** bzw. Nitron **123**. Der Reaktionspfad A₂ hingegen verläuft über eine intramolekulare 1,4-Addition des Stickstoffatoms am benachbarten Michael-Akzeptor und liefert einen nicht gewünschten α -Ketoester **130/131**.^[147]

Das nach der Kondensation gebildete α,β -ungesättigte Iminium **122** bzw. Nitron **123** kann wiederum über zwei Wege reagieren. Über eine 1,4-Addition eines Nucleophils wird direkt ein substituiertes (*N*-Hydroxy)indol erhalten (**128/129**). Dieser Reaktionsweg wurde durch Nicolaou *et al.* intensiv studiert und zur Synthese eines Nocathiacin-B-Ring-Models genutzt.^[147,148,189] Wird indes das Alken reduziert, kann das gebildete Iminium **122** bzw. Nitron **123** zum 3-Methyl(*N*-hydroxy)indol **126/127** tautomerisieren. Dies führt zum gewünschten 3-Methylindol **126**.

Um möglichst wenig *N*-Hydroxyindol **127** zu generieren, musste ein hoch reaktiver Katalysator eingesetzt werden, der eine schnelle und vollständige Reduktion der Nitro-Gruppe zum Anilin bewirkt. Durch den Einsatz protischer Lösungsmittel sollte die „Selbst“-Vergiftung des Katalysators durch das in der Reaktion gebildete Anilin unterdrückt werden können.^[190] Das Lösungsmittel darf wiederum nur wenig nucleophil sein, da es sonst mit dem α,β -ungesättigten Iminium **122** reagieren könnte. Hierfür wurde 2-Propanol gewählt.

Das durch die Reduktion der Nitrogruppe und in der Kondensationsreaktion gebildete Wasser könnte alternativ addieren und muss daher aus dem Reaktionsmedium entfernt werden. Daher wurde 4 Å Molekularsieb zugesetzt.^[147,148,189] Um eine ausreichende Löslichkeit der Substanz zu gewährleisten wurde des weiteren THF als Co-Solvens zugesetzt.

Mit den so gewählten Reaktionsbedingungen konnte, nach kurzer Testierung verschiedener Katalysatoren, eine reproduzierbare Umsetzung des Nitroarylenons **118** zum 3-Methylindol **78** mit zufriedenstellenden Ausbeuten von etwa 68% erreicht werden (Schema 3.10). Die Bildung eines α -Ketoesters (analog zu **130**) konnte unter diesen Bedingungen nicht beobachtet werden.

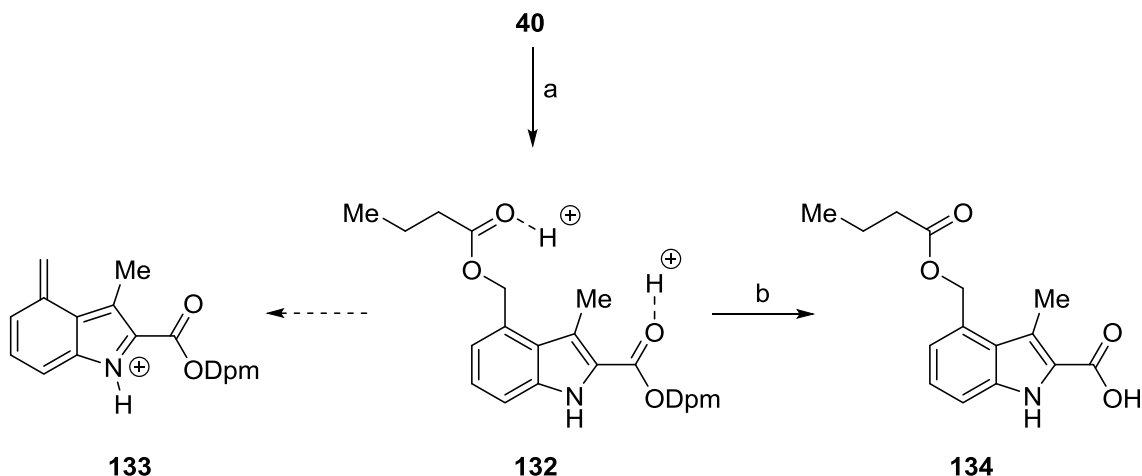


Schema 3.10: Synthese des 3-Methylindols **78** nach Optimierung. Bedingungen: a) 10% Pd/C (10 gew.%, Acros 19503), 4 Å Molekularsieb (20 gew.%), THF/IPA (1:1), 1 bar H₂, RT, 24 h, 68%.

Versuche mit höherem Wasserstoffdruck (bis 4 bar) lieferten keine verbesserten Ausbeuten. Die Reaktion konnte auch in größerem Maßstab (>15 g) mit nur geringen Einbußen in der Ausbeute (61%) durchgeführt werden. Die weitere Umsetzung zum Indolylalkohol **40** erfolgte entsprechend dem von M. Riedrich beschriebenen Syntheseweg (s. Kapitel 1.5.3).^[36]

3.3.2 Untersuchungen zur selektiven Dpm-Spaltung

Um geeignete Bedingungen für die selektive Spaltung des Diphenylmethylesters zu finden, wurde der Indolylalkohol **40** mit Buttersäureanhydrid und einer sehr guten Ausbeute von 98% zum Buttersäureester **132** umgesetzt (Schema 3.11).



Schema 3.11: Acylierung des Indolylalkohols **40** zum Buttersäureester **132** und Spaltung des Dpm-Esters. Bedingungen: a) Buttersäureanhydrid, Et₃NiPr₂, DMAP, THF, 0 °C → RT, 13 h, 98%. b) TFA, Et₃SiH, Anisol, 0 °C, 8 h, 5 mg-Maßstab, saubere Umsetzung (LC-MS).

Bei Versuchen den Dpm-Ester mit TFA in CH₂Cl₂ zur Carbonsäure **134** zu spalten, wurden unspezifische Spaltungen beobachtet (LC-MS). Auch bei niedrigen Säurekonzentrationen (ca. 1%) und verminderter Temperatur (bis -20 °C) wurden in HPLC-MS-Experimenten Signale

detektiert, die auf eine Spaltung des Buttersäureesters zu einem 4-Methylenindolinylkation (**133**) hindeuteten. Dieses Phänomen ist auch für elektronenreiche Anisolester bekannt und wurde ausführlich studiert.^[191,192] Die Isolierung der Zersetzungsprodukte des stabilen Ethylesters **135** gelang nicht.

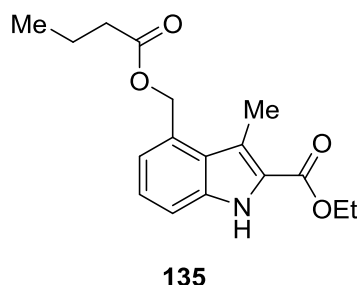


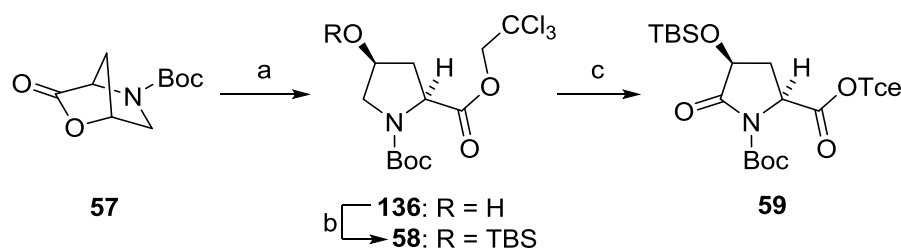
Abbildung 3.2: Struktur des Ethylesters **135**.

Versuche mit HCl in 1,4-Dioxan oder Pd-vermittelter Spaltung^[193] des Dpm-Esters zeigten keine Selektivität oder einen geringen Umsatz. Durch *in situ* Generierung von HF aus $\text{BF}_3 \times \text{Et}_2\text{O}$ und Essigsäure konnte dann eine selektive Spaltung des Dpm-Esters erreicht werden.^[194] Dies war jedoch mit dem in der Synthese geplanten Silylschutzgruppen nicht kompatibel. Versuche mit TFA in Anisol,^[195,196] in Gegenwart von Et_3SiH als Abfangreagenz für das gebildete Diphenylmethyl-Kation,^[197] ergaben eine selektive Spaltung des Dpm-Esters ohne weitere Zersetzung des Moleküls. Die besten Ergebnisse wurden dabei bei strikt wasserfreien Bedingungen und 0 °C erhalten.

3.4 Synthese der Bis-Thiazol-Fragmente

3.4.1 Synthese des indoltragenden Thiazols

Der Aufbau des A- und B-Ring verbrückenden Thiazols **95** sollte in Analogie zu der in Kapitel 1.5.3 vorgestellten Synthese des Thiazols **45** erfolgen. Für die Synthese des benötigten Lactams **59** wurde im ersten Schritt das Lacton **57**^[198] in Gegenwart von NaN_3 mit 2,2,2-Trichlorethanol zum 4-Hydroxyprolinester **136** geöffnet (Schema 3.12).^[199]

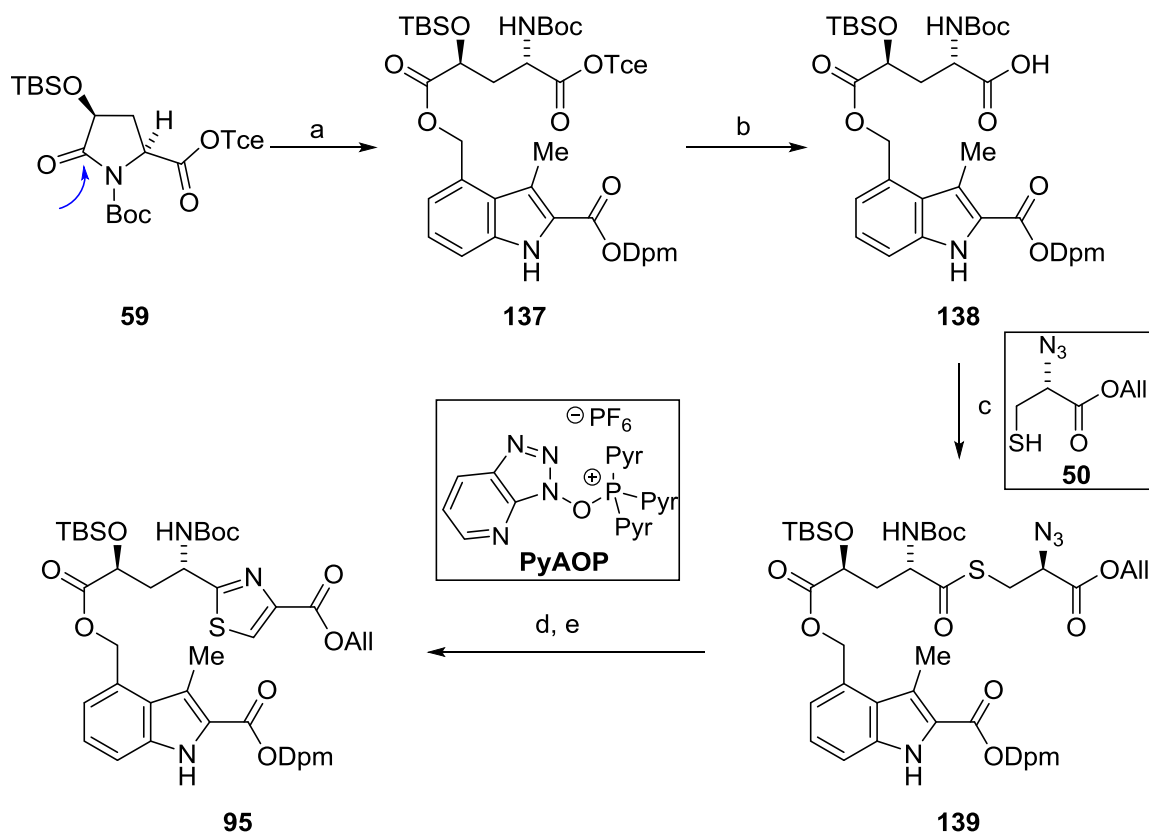


Schema 3.12: Synthese des Lactams **59** ausgehend vom Lacton **57**. Bedingungen: a) NaN_3 , 2,2,2-Trichlorethanol, 50 °C, 1 h, 83%. b) TBSCl, Imidazol, DMF, 0 °C \rightarrow RT, 18 h, 99%. c) RuO_2 , NaIO_4 , $\text{H}_2\text{O}/\text{MeCN}/\text{CCl}_4$, RT, 13 h, 76%.

Die NaN_3 -vermittelte Öffnung des Lactons **57** lieferte, im Vergleich zur bisher beschriebenen Methode mit Natriumtrichloroethanolat bei tiefer Temperatur,^[36] eine gute Ausbeute von 83%. Auch die Bildung von Dimeren durch Umesterung des Trichlorethylesters, mit dem nach der Lacton-Öffnung gebildeten Alkoholats, wurde so unterbunden.

Die freigesetzte Hydroxygruppe wurde anschließend mit TBSCl und mit einer exzellenten Ausbeute von 99% als TBS-Ether geschützt. Anschließend konnte das Pyrrolidin **58** mittels RuO_4 -Katalyse^[200] mit einer Ausbeute von 76% regioselektiv zum γ -Lactam **59** oxidiert werden.

Die Einführung des Indolylalkohols **40** erfolgte durch dessen Acylierung mit dem aktivierten Lactam **59** unter basischen Bedingungen (Schema 3.13).

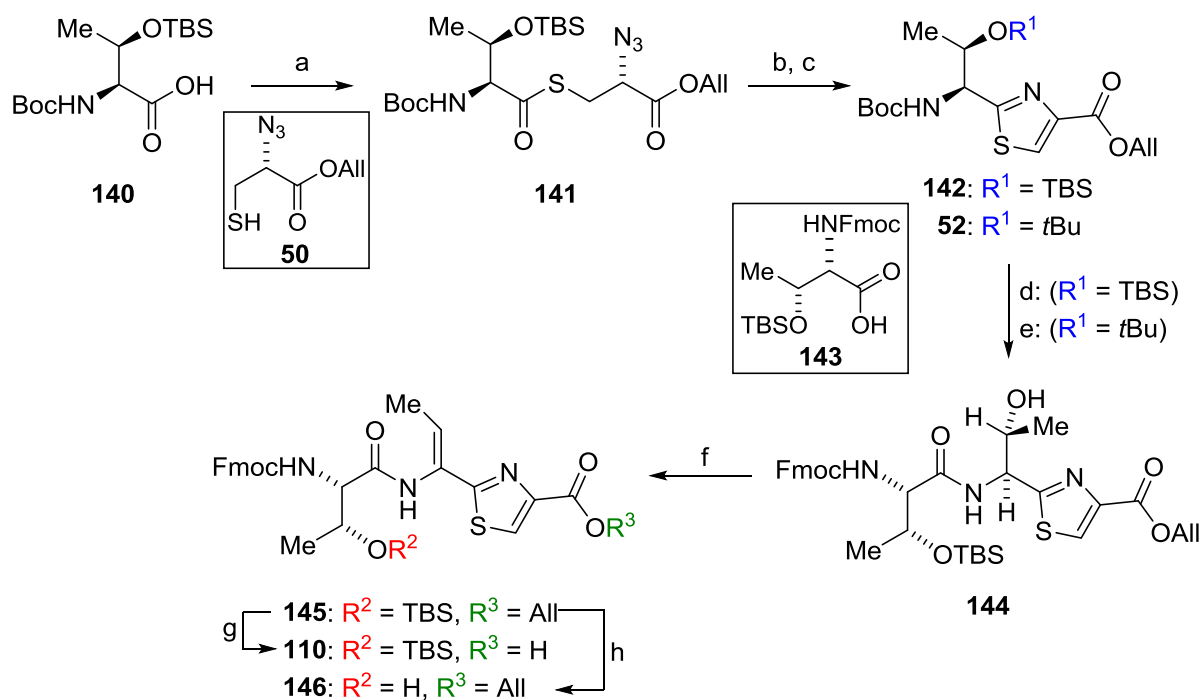


Schema 3.13: Synthese des indoltragenen Thiazols **95**. Bedingungen: a) **40** (0.5 eq.), NaH, THF, -78°C , 2 h, 89% (98% b.r.s.m.). b) Zn, 1 M KH_2PO_4 , THF, 45°C , 10 h, 82% (95% b.r.s.m.). c) **50**, PyAOP, EtNiPr_2 , THF, $0^{\circ}\text{C} \rightarrow \text{RT}$, 3 h, 96%. d) PPh_3 , THF, $-20^{\circ}\text{C} \rightarrow 40^{\circ}\text{C}$, 16 h. e) DBU, BrCCl_3 , CH_2Cl_2 , -20°C , 1 h, 90% (ü. 2 Stufen). Pyr = Pyrrolidin-1-yl.

Bei tiefer Temperatur und einem Überschuss an γ -Lactam **59** konnte der Triester **137** in einer guten Ausbeute von 89% zusammen mit unverändertem Indolylalkohol **40** (9%) isoliert werden. Des Weiteren wurden 85% des überschüssigen γ -Lactams **59** zurück gewonnen. Eine zum Teil beobachtete Umesterung des Trichlorethylesters mit dem Indolylalkohol **40** konnte durch eine Optimierung der Reaktionszeit minimiert werden. Anschließend wurde der Tce-Ester reduktiv gespalten und die Carbonsäure **138** mit einer guten Ausbeute von 82% erhalten. Diese wurde anschließend mit dem Azidothiol **50** zum Thioester **139** umgesetzt (96%). Dabei bewies das phosphonium-basierte Kupplungsreagenz PyAOP eine überragende Effizienz im Vergleich zu anderen eingesetzten Kupplungsreagenzien wie PyBOP, EDCI/HOBt oder HATU. Nach anschließender Aza-Wittig-Cyclisierung und Thiazolinoxidation wurde das Thiazol **95** in einer sehr guten Ausbeute von 90% über zwei Stufen dargestellt.

3.4.2 Synthese der Peptidthiazole

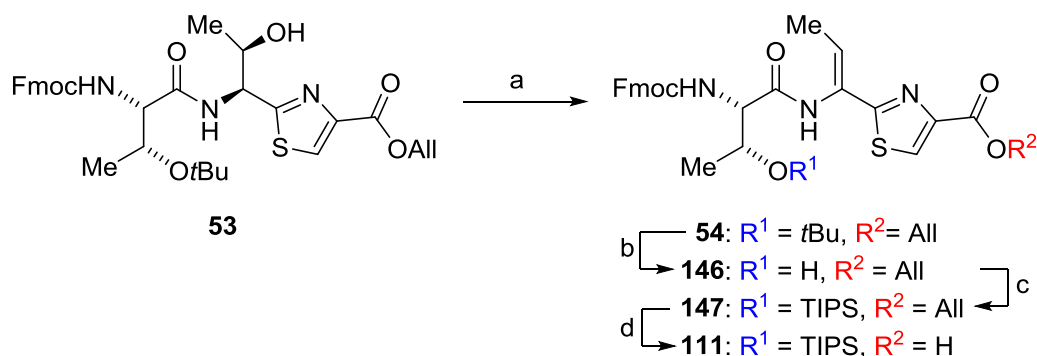
Zurückgreifend auf die Synthese des bekannten Peptidthiazols **44** (Kapitel 1.5.3), wurde *L*-Boc(TBS)Threonin^[201] (**140**) zunächst mit dem Azidothiol **50** umgesetzt und der Thioester **141** mit einer guten Ausbeute von 78% erhalten (Schema 3.14). Anschließende Aza-Wittig-Cyclisierung und Thiazolinoxidation lieferte das Thiazol **142** mit einer Ausbeute von 84% über zwei Stufen. Die gleichzeitige Entschützung der Boc- und TBS-Gruppe gelang unter stark sauren Bedingungen. *N*-selektive Acylierung des freien Amins mit *L*-Fmoc(TBS)Threonin^[202] (**143**) ergab das Amid **144** mit einer moderaten Ausbeute von 67%. Die alternative Darstellung aus dem bekannten Thiazol **52**^[36] lieferte dabei eine wesentlich bessere Ausbeute von 96%. Die stereoselektive Einführung des *Z*-konfigurierten Enamids **145** gelang über eine Carbodiimid vermittelte, Cu(I)-katalysierte β -Eliminierung der Hydroxygruppe. Diese Methode wurde durch Corey *et al.* erstmals für die Synthese von α,β -ungesättigten Ketonen aus β -Hydroxyketonen beschrieben.^[203] Miller nutzte diese zur Synthese von Dehydroaminosäureestern,^[204] und die Albericio-Gruppe weitete sie erfolgreich auf Peptide aus.^[205-208] Dabei verläuft die Eliminierung über die Bildung eines *iso*-Harnstoffs. Dieser wird unter gleichzeitiger Ausbildung der Doppelbindung über einen sechsgliedrigen Übergangszustand abgespalten.^[209] Da es sich dabei um eine *syn*-Eliminierung handelt, wird zuerst das nicht gewünschte *E*-Isomer gebildet. Dieses isomerisiert anschließend in das stabilere *Z*-Isomer.^[209]



Schema 3.14: Synthese des Peptidthiazols **110**. Bedingungen: a) **50**, EDCI, HOBt, Et₃N, CH₂Cl₂, 0 °C → RT, 24 h, 78%. b) PPh₃, THF, -20 °C → 40 °C, 18 h. c) DBU, BrCCl₃, CH₂Cl₂, -20 °C → RT, 2 h, 84% (ü. 2 Stufen). d) i. konz. HCl, EtOAc, RT, 30 min; ii. **143**, EDCI, HOBt, Et₃N, RT, 18 h, 67%. e) i. TFA, Et₃SiH, CH₂Cl₂, RT, 25 min; ii. **143**, HATU, HOAt, Et₃NiPr₂, DMF, 0 °C → RT, 14 h, 96% (ü. 2 Stufen). f) EDCI, Cu(I)Cl, CH₂Cl₂/DMF (25:1), RT, 20 h, 84%. g) PhSiH₃, Pd(PPh₃)₄, THF, 0 °C, 30 min, 96%. h) TBAF, AcOH, THF, 0 °C → RT, 5 h, 98%.

Abschließend wurde der Allylester Pd-katalysiert gespalten und die Thiazolcarbonsäure **110** in einer sehr guten Ausbeute von 96% isoliert. Für die Synthese des TIPS-geschützten Thiazols **111** (siehe unten) wurde der TBS-Ether des Allylesters **145** mit TBAF zum Alkohol **146** umgesetzt (98%).

Ausgehend vom bekannten Amid **53**^[36] konnte die Einführung des Enamids **54** mit den oben beschriebenen Bedingungen ebenfalls stereoselektiv und mit einer etwas besseren Ausbeute von 75% durchgeführt werden (Schema 3.15). Im nächsten Schritt wurde der *t*Bu-Ether zum Alkohol **146** sauer gespalten. Die Einführung der TIPS-Gruppe gelang mit einer sehr guten Ausbeute von 92% mit TIPSOTf.^[210]



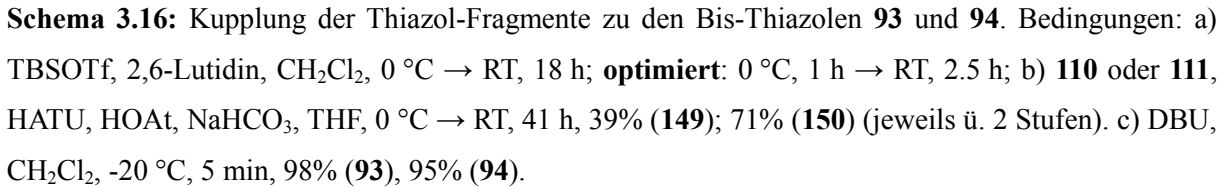
Schema 3.15: Synthese des TIPS-geschützten Peptidthiazols **111**. Bedingungen: a) EDCI, Cu(I)Cl, CH₂Cl₂/DMF (25:1), RT, 20 h, 75%. b) TFA; Et₃SiH, CH₂Cl₂, RT, 1 h, 95%. c) TIPSOTf, 2,6-Lutidin, 0 °C, 1 h, 92%. d) PhSiH₃, Pd(PPh₃)₄, THF, 0 °C, 30 min, 99%.

Abschließende Pd-katalysierte Spaltung des Allylesters **147** lieferte die Thiazolcarbonsäure **111**, bereit für eine Vereinigung mit dem indoltragenden Thiazol **95**, in nahezu quantitativer Ausbeute.

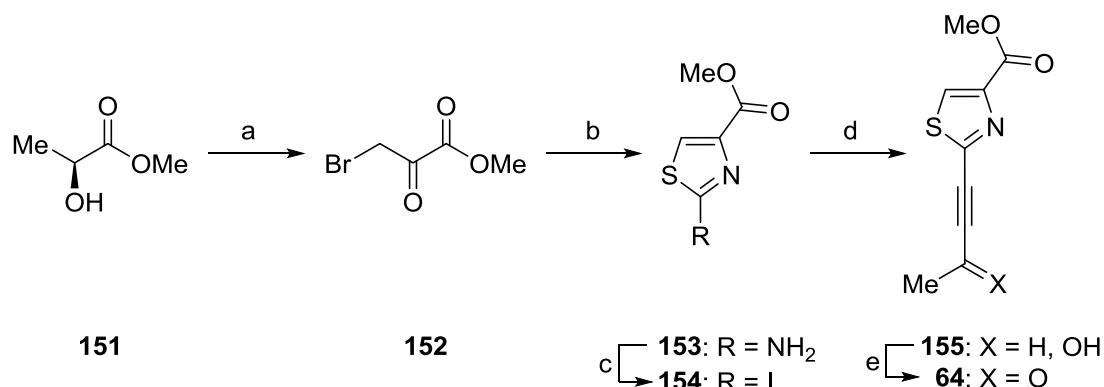
3.4.3 Kupplung der Fragmente

Eine saure Freisetzung der Aminogruppe im Thiazol **95** war aufgrund der Säurelabilität des Dpm- und Indolyesters nicht möglich. Es gelang aber mit Hilfe von TBSOTf, die Boc-Gruppe chemoselektiv in das Silylcarbamat **148** umzuwandeln (Schema 3.16).^[211,212] Die Verknüpfung mit den Thiazolsäuren **110** oder **111** gelang durch den Einsatz von HATU/HOAt und festem NaHCO₃. Dabei wird offensichtlich das Amin aus dem TBS-Carbamat *in situ* sehr langsam freigesetzt.

Durch Optimierung der Reaktionsdauer der Umschüttung der Boc-Gruppe (2.5 h statt 18 h) konnte in einem späteren Stadium der Arbeit die Ausbeute der Kupplung mit der TIPS-Thiazolylsäure **111** signifikant von 39% auf 71% gesteigert werden. Diese Ausbeute konnte in mehreren Versuchen mit unterschiedlichen Ansatzgrößen erfolgreich reproduziert werden.



Methylactat (**151**) darstellen (Schema 3.18).^[213] Eine Hantzsch-Thiazolsynthese mit Thioharnstoff ergab dann das kristalline 2-Aminothiazol **153** in 93% Ausbeute.

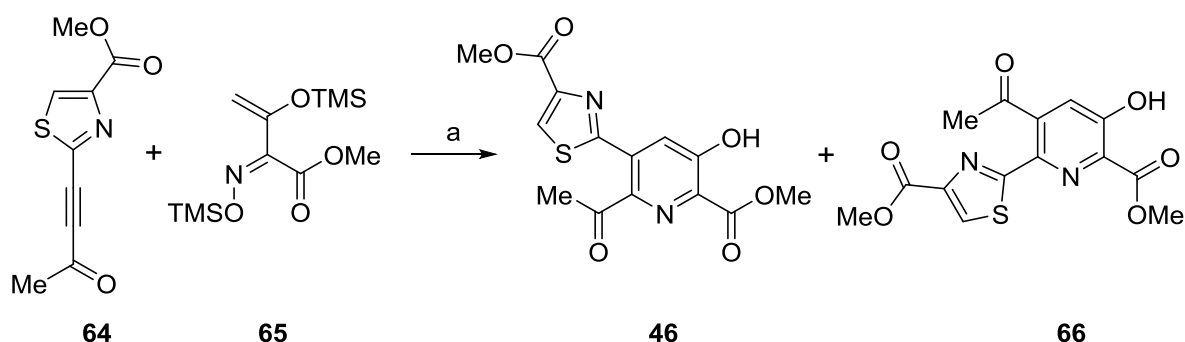


Schema 3.18: Synthese des Alkynylketons **64**. Bedingungen: a) NBS, CCl₄, 77 °C, 6 h, 61%. b). Thioharnstoff, MeOH, 65 °C, 2 h, 93%. c) *t*BuONO, CH₂I₂, THF, 0 °C, 1.5 h, 4 °C, 2 h, 75%. d) 3-Butin-2-ol, Pd(PPh₃)₂Cl₂, CuI, Et₃N, DMF, 50 °C, 2 h, 88%. e) Dess–Martin-Periodinan, CH₂Cl₂, 4 °C → RT, 1 h, 79%.

Nun musste im Synthesegang das Anilin **153** in ein Arylhalogenid umgewandelt werden. In den Arbeiten von Lu wurde die Bildung von dihalogenierten Produkten in Gegenwart von Kupfer-Salzen beobachtet.^[37,163] Durch Diazotierung des Aminothiazols **153** mit *tert*-Butylnitrit gelang es, das Iodid **154** durch *in situ* Zersetzung des Diazoniumsalzes, in Gegenwart von Diiodmethan als Abfangreagenz, erfolgreich und in großem Maßstab mit einer Ausbeute von bis zu 75% nebenproduktfrei darzustellen.^[108] Eine Sonogashira-Kupplung mit 3-Butin-2-ol ergab den Alkohol **155** in 88% Ausbeute, der mit Dess–Martin-Periodinan^[214] glatt zum Alkynylketon **64** oxidiert wurde (79%). Bei Versuchen, diese Transformation unter den durch J.-Y Lu beschriebenen Bedingungen^[37] mit 2-Iodoxybenzoesäure (IBX) als Oxidationsmittel durchzuführen, wurden nur sehr niedrige Ausbeuten erhalten.

3.5.2 Untersuchungen zur hetero-Diels–Alder-Reaktion

Mit dem dargestellten Alkynylketon **64** wurde anschließend die hetero-Diels–Alder-Reaktion mit dem 1-Azabutadien **65** zum Aufbau des 3-Hydroxypyridinkerns durchgeführt (Schema 3.19).



Schema 3.19: hetero-Diels–Alder-Reaktion zur Synthese des 3-Hydroxypyridins **46**. Bedingungen:
a) Toluol, 180 °C, 4 h.

Dem Protokoll von Lu folgend (3Äq. **65**, 180 °C, 4 h) wurden jedoch schwankende Ausbeuten erhalten ($\approx 50\%$). Das Isomenverhältnis (**46:66**) lag im Durchschnitt nur bei etwa 12:10, anstatt wie durch Lu beschrieben bei 2:1.^[37] Versuche, die Ausgangsmaterialien mit möglichst hoher Reinheit (Umkristallisation, mehrfache Destillation) einzusetzen, änderten an den Ergebnissen nur wenig. Das eingesetzte Toluol wurde zuvor stets von Natrium/Benzophenon destilliert.

Durch Untersuchung der polaren Chromatographiefraktionen konnte ein weiteres, bislang nicht beschriebenes 3-Hydroxypyridinisomer isoliert und seine Struktur mittels NMR, HRMS, Elementaranalyse sowie Röntgenkristallstrukturanalyse eindeutig belegt werden (Abbildung 3.3).

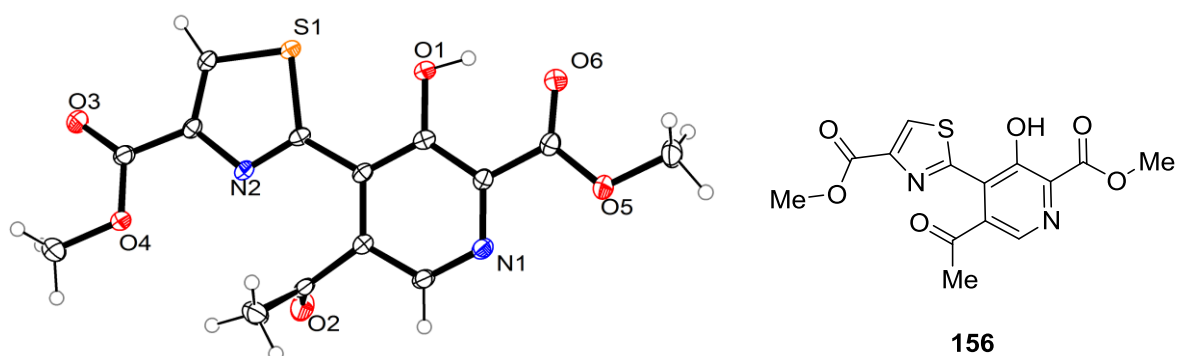


Abbildung 3.3: ORTEP-Darstellung der Röntgenkristallstrukturanalyse des gefunden 3-Hydroxypyridin-Isomers **156** und die dementsprechende Strukturformel.

Zusätzlich gelang es eine Röntgenkristallstrukturanalyse für das bereits bekannte „Minder“-Isomer **66** zu erhalten (Abbildung 3.4)

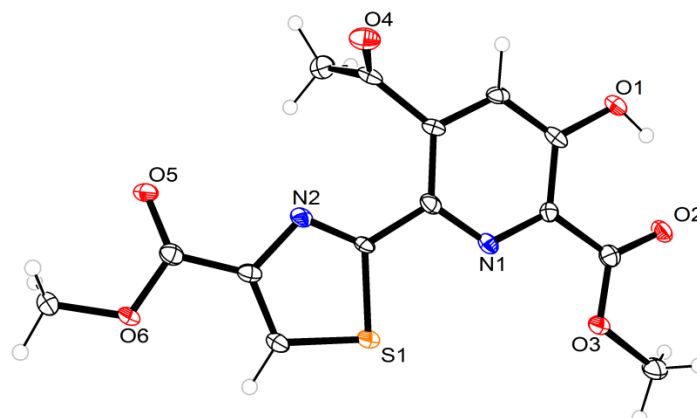
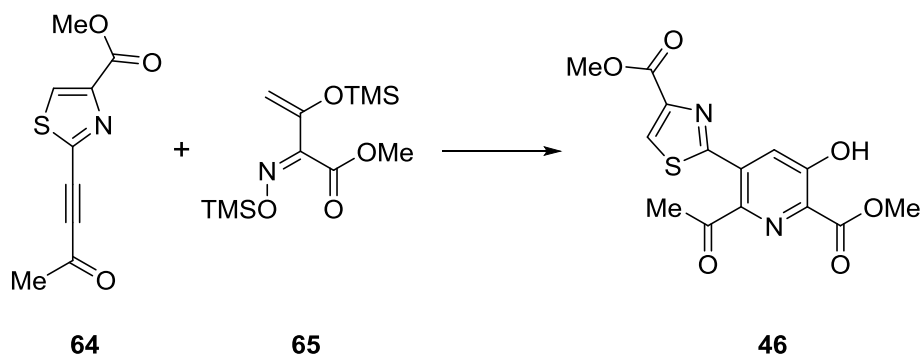


Abbildung 3.4: ORTEP-Darstellung der Röntgenkristallstrukturanalyse des „Minder“-Isomers **66**.

Zusammen mit der durch J.-Y. Lu erhaltenen Röntgenkristallstrukturanalyse eines Derivats des Isomers **46**^[37] konnten so alle erhaltenen Isomere strukturell eindeutig zugeordnet werden.

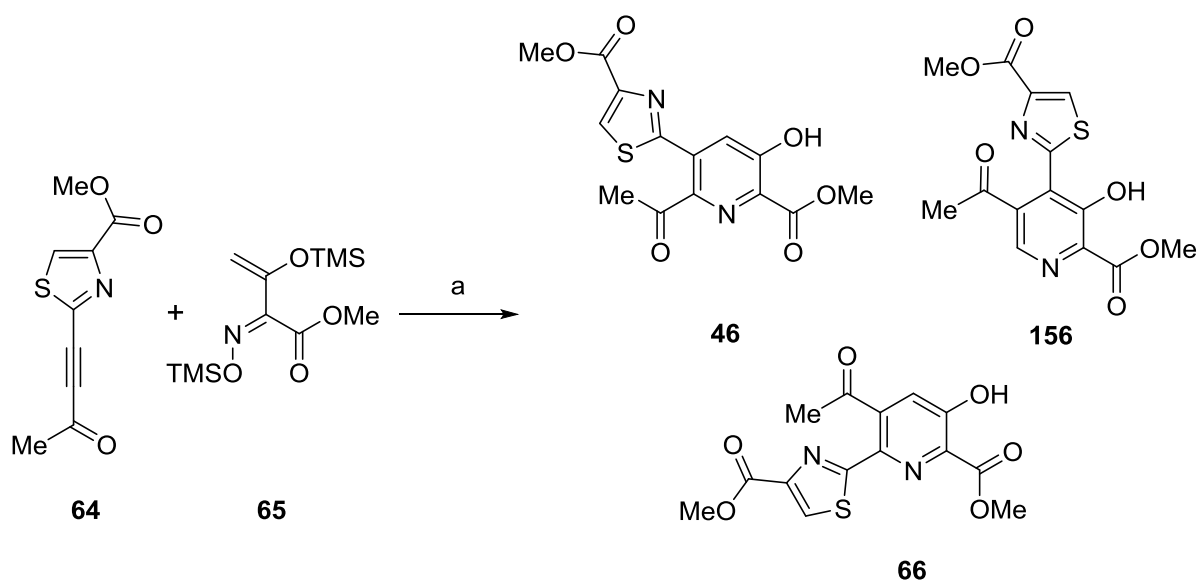
Da es sich bei dieser Reaktion um einen Schlüsselschritt der Synthese handelt und diese früh im Syntheseweg durchgeführt wird, wurden größere Mengen des gewünschten Isomers **46** benötigt. Da eine hohe Reinheit der Startmaterialien keinen wesentlichen Einfluss auf Ausbeute und Isomerenverhältnis zeigte, wurde der Einfluss der Reaktionstemperatur auf die Ausbeute an Isomer **46** hin untersucht (Tabelle 3.1). Untersuchungen zum Lösungsmiteleinfluss oder der Einsatz von Additiven (Säuren/Basen) wurden nicht durchgeführt.

Tabelle 3.1: Ausbeute an Isomer **46** der hetero-Diels–Alder-Reaktion mit Alkinylketon **64** bei verschiedenen Temperaturen. Bedingungen: a) 100 mg **64**, Toluol (0.1 mL), *T*, 4 h.



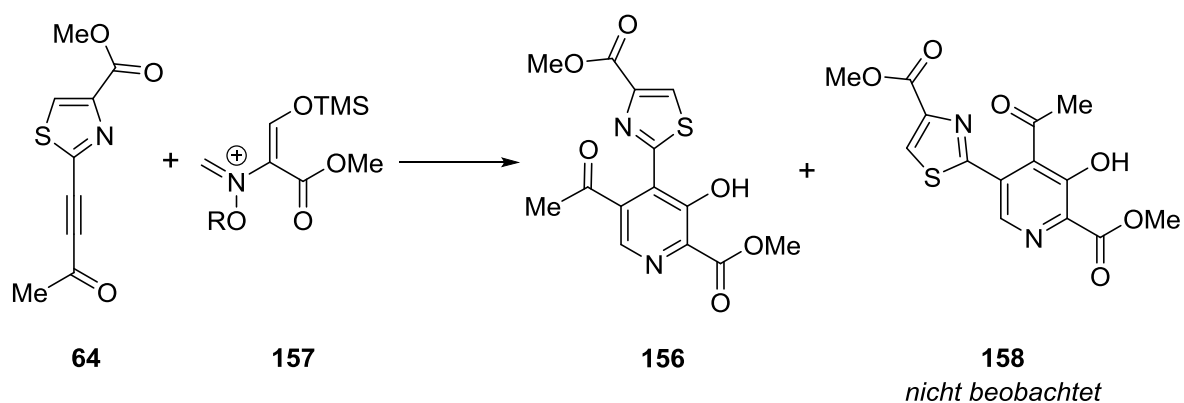
	Temperatur (°C)	Ausbeute (46)
a	150	22%
b	155	20%
c	160	28%
d	165	31%
e	170	27%

Für die Versuche wurde das Reaktionsgemisch in ein kaltes Ölbad eingetaucht und anschließend auf die jeweilige Temperatur erwärmt. Unterhalb von 150 °C wurde kein vollständiger Umsatz beobachtet. Bei einer Temperatur von 150 °C wurde eine Ausbeute von 22% des gewünschten Isomers **46** erhalten (Eintrag a). Durch weitere Steigerung der Temperatur auf 160 °C konnte auch ein Anstieg der Ausbeute beobachtet werden. Das Optimum lag bei 165 °C und lieferte das Isomer **46** mit 31% Ausbeute (Eintrag d). Weitere Temperatursteigerung führte wiederum zu niedrigeren Ausbeuten (Eintrag e). In präparativ sinnvollen Umsetzungen (Gramm-Maßstab) wurden unter den optimierten Bedingungen die drei Isomere mit einer Gesamtausbeute von 83% in nahezu gleichem Verhältnis erhalten (Schema 3.20).



Schema 3.20: Synthese der 3-Hydroxypyridin-Isomere. Bedingungen: a) Toluol, 165 °C, 4 h, 28% (**46**), 27% (**66**), 28% (**156**).

Falls die Bildung des 2,3,4,5-substituierten Isomers **156** ebenfalls über eine hetero-Diels–Alder-Reaktion verläuft, so kann das 2-Azabutadien **157** als Zwischenstufe vermutet werden (Schema 3.21).



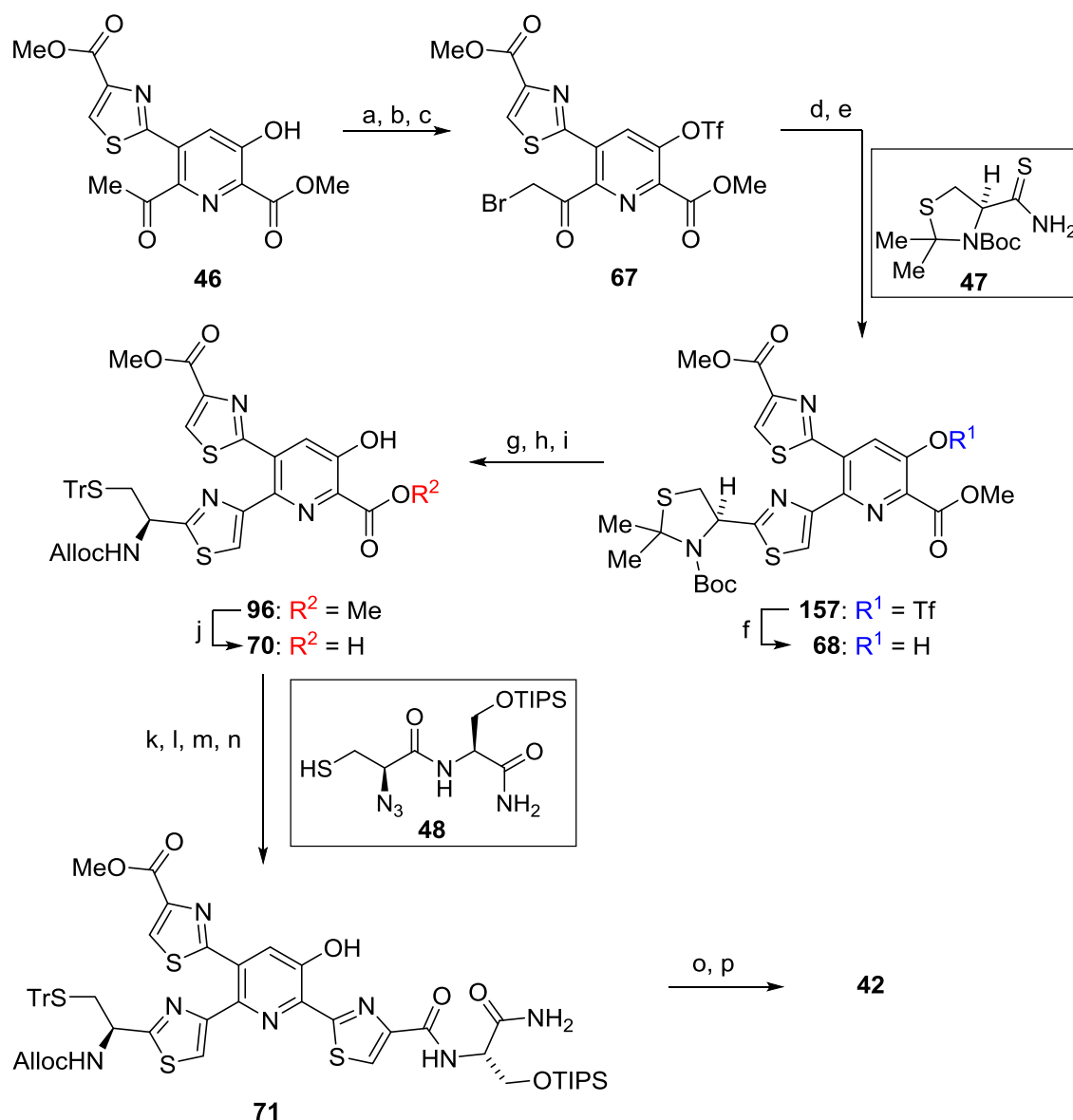
Schema 3.21: Mögliche Bildung des Isomers **157** via hetero-Diels–Alder-Chemie mit einem hypothetischen 2-Azabutadien.

Dabei wäre auch die Bildung des Isomers **158** möglich, welches aber bisher nicht beobachtet wurde. Möglicherweise verläuft diese Umsetzung hoch selektiv und das vierte Isomer **158** wird nicht oder nur in sehr geringen Mengen gebildet. Das 2-Azabutadien **157** könnte durch eine Isomerisierung aus dem 1-Azabutadien **65** gebildet werden. Dies ist derzeit Gegenstand laufender Untersuchungen in der Arbeitsgruppe.

3.5.3 Abschluss der Pyridinfragment-Synthese

Die weitere Umsetzung des Ketons **46** gelang auf dem von J.-Y. Lu erarbeiteten Weg (Schema 3.22).^[37] Nach Schützung der Hydroxyfunktion als Triflat (96%), wurde das Keton in zwei Stufen und einer Ausbeute von 72% in das α -Bromketon **67** überführt. Eine anschließende modifizierte Hantzsch-Thiazol-Synthese mit dem Thioamid **47**^[98] lieferte das Bisthiazolylpyridin **157** in einer sehr guten Ausbeute von 98%.

Die darauf folgende Entschützung des Triflats **157** konnte wie durch Lu beschrieben durchgeführt werden. Es zeigte sich jedoch, dass das Schwefelatom des *N*-Boc-Thiazolidins **68** dadurch sehr anfällig gegenüber Oxidation wurde (LC-MS). Daher wurde das Rohprodukt direkt weiter umgesetzt und die Schutzgruppen an *S*- und *N*-Atom ausgetauscht. Das 3-Hydroxypyridin **96** wurde dabei mit einer guten Ausbeute von 89% über vier Stufen erhalten. Durch Zugabe von Et₃SiH konnte intermediär gebildetes Sulfoxid wieder reduziert werden.^[215] Im vorliegenden Fall war die gewählte Reihenfolge der Um- und Entschützungen von entscheidender Wichtigkeit. Wurde das Triflat erst **nach** Austausch der Schutzgruppen am Cystein-Rest entschützt, so wurden in späteren Synthesestufen Diastereomere beobachtet, die aufwändig abgetrennt werden mussten. Wahrscheinlich epimerisierte das Cystein-Fragment während der Triflat-Entschützungen durch die stark basischen Reaktionsbedingungen sobald das Thiominal entfernt wurde, das eine Planarisierung des benzyllischen Zentrums erschwert.^[216] Dieses *N*-Boc geschützte Thioaminal wurde schon mehrfach verwendet, um Cysteinseitenketten vor Epimerisierung des stereogenen Zentrums zu schützen.^[98,106,115,217,218]



Schema 3.22: Synthese des Tristhiazolylpyridins **42** ausgehend von Keton **46**. Bedingungen: a) TiF_2O , Et_3N , CH_2Cl_2 , $0^\circ \rightarrow \text{RT}$, 12 h, 96%. b) TIPSOTf , Et_3N , CH_2Cl_2 , $0^\circ \text{C} \rightarrow \text{RT}$, 12 h, 96%. c) NBS , pH 7 Puffer, THF, 30 min, 75%. d) **47**, KHCO_3 , THF, $-40^\circ \text{C} \rightarrow \text{RT}$, 48 h. e) 2,6-Lutidin, TFAA, -20°C , 16 h, 98% (ü. 2 Stufen). f) TBAOH , 1,4-Dioxan oder NaOMe/MeOH , RT, 5-30 min. g) TFA , Et_3SiH , CH_2Cl_2 , 30 min. h) TrCl , DMF, 48 h. i) AllocCl , NaHCO_3 , THF/ H_2O , $0^\circ \text{C} \rightarrow \text{RT}$, 18 h, 89% (ü. 4 Stufen). j) NaHCO_3 , 1,4-Dioxan/ H_2O , 60°C , 9 h. k) Phosgen, Et_3N , THF, -40°C , 2 h. l) **48**, DMAP, $-40^\circ \text{C} \rightarrow \text{RT}$, 48 h. m) PPh_3 , THF, $-20^\circ \text{C} \rightarrow 40^\circ \text{C}$, 21 h. n) BrCCl_3 , DBU, CH_2Cl_2 , $-20^\circ \text{C} \rightarrow \text{RT}$, 2 h, 26% (ü. 5 Stufen). o) TsCl , Et_3N , DMAP, CH_2Cl_2 , 0°C , 3 h, 99%. p) Me_3SnOH , DCE, 60°C , 15 h, 75%.

Anschließend konnte der Methylester am Pyridinring selektiv unter Assistenz der benachbarten Hydroxygruppe gespalten werden (Details s. Kapitel 4). Die erhaltene Picolinsäure **70** zeigte während der Chromatographie an SiO_2 jedoch eine rasche Zersetzung.

Daher wurde das erhaltene Rohprodukt direkt mit Phosgen aktiviert, um das Peptidthiol **48** zu acylieren. Nach Aza-Wittig-Cyclisierung und Oxidation wurde das Tristhiazolylpyridin **71** erhalten. Die Ausbeute betrug dabei lediglich 26% über fünf Stufen, wogegen Lu von wesentlich höheren Ausbeuten berichtete.^[37] Bei der Umsetzung wurden zudem viele Nebenprodukte erhalten, die sich nur schwer abtrennen ließen. Vor allem das in der Aza-Wittig-Reaktion gebildete Triphenylphosphanoxid konnte nur mit großem Aufwand vollständig abgetrennt werden. Durch Schützung der 3-Hydroxygruppe als Sulfonat und Verseifung des Methylester mit Me_3SnOH ^[131] unter milden Bedingungen wurde die Synthese des Pyridinfragment **42** abgeschlossen.

Während seiner Masterarbeit konnte I. Raztsou vergleichbare 3-Hydroxypicolinsäurethioester mit PyAOP als Kupplungsreagenz in guter Ausbeute darstellen.^[215] Bei Versuchen mit der 3-Hydroxypicolinsäure **70** wurde unter entsprechenden Bedingungen jedoch der *O*-phosphorylierte Thioester **159** in großen Mengen gebildet (Abbildung 3.5). Versuche das Phosphoniumsalz nach Aza-Wittig-Cyclisierung und Oxidation wieder zu entfernen waren nicht erfolgreich.

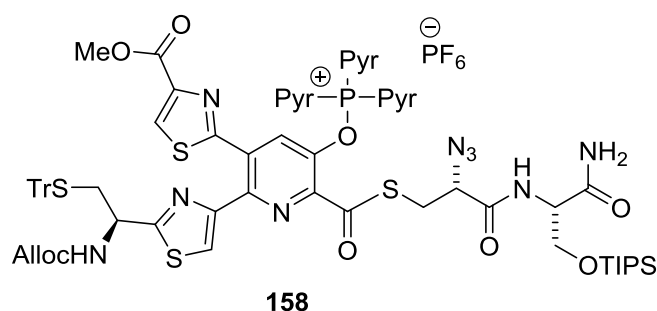
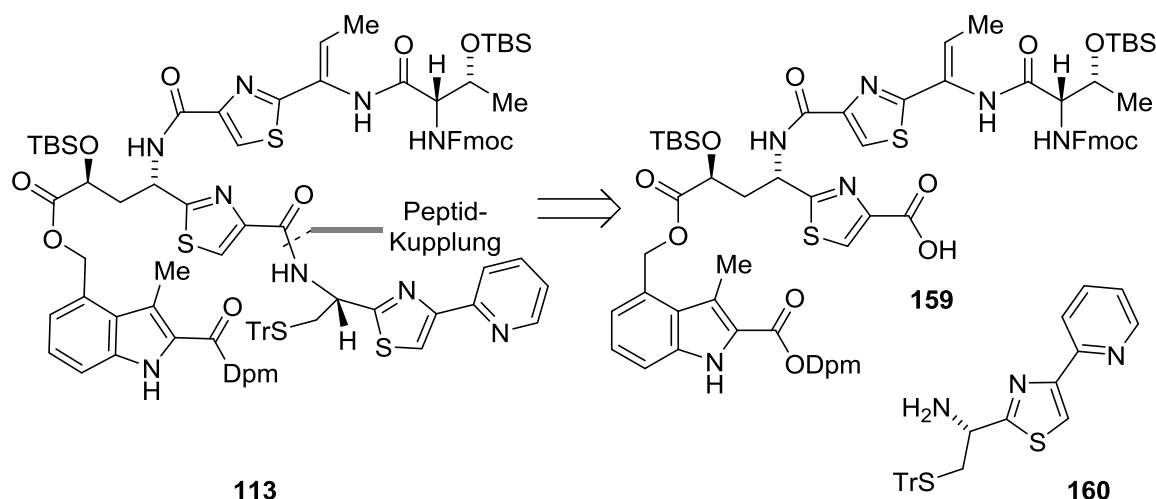


Abbildung 3.5: Phosphorylierter Thioester **158**. Pyr = Pyrrolidin-1-yl.

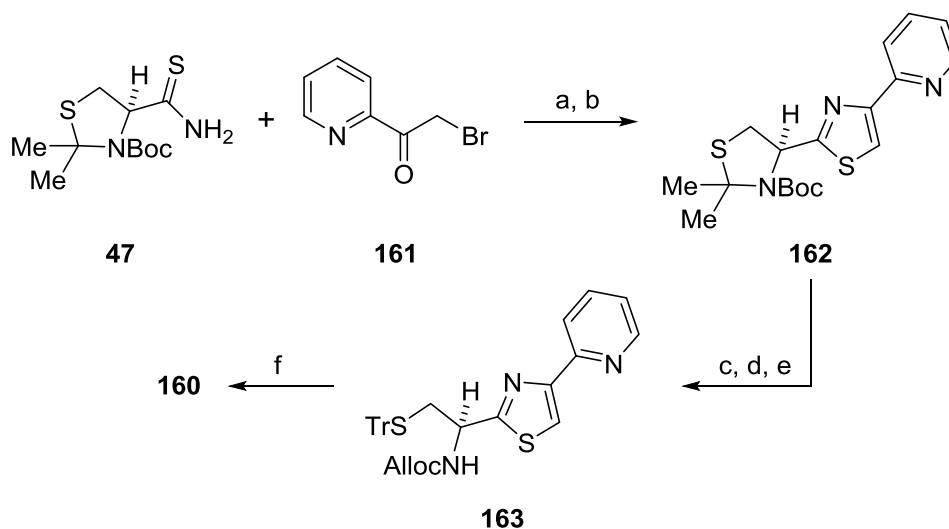
3.6 Untersuchungen zum B-Ring-Aufbau

Für die weitere Synthese war es notwendig, verlässliche Bedingungen für die Entfernung der Dpm- und Tr-Schutzgruppen und die Makrothiolactonisierung zum B-Ring zu finden. Um diese experimentell zu ermitteln, wurde das in Schema 3.23 gezeigte Testsystem **113** aufgebaut. Dieses lässt sich aus der Carbonsäure **159** und einem Pyridylthiazol **160** erhalten.



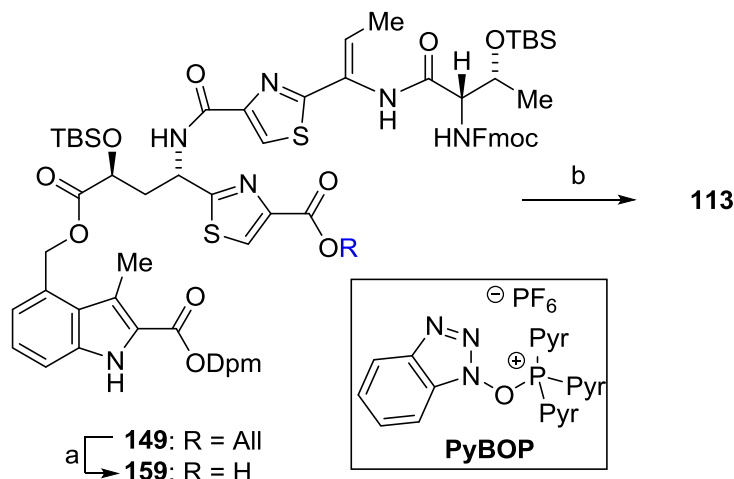
Schema 3.23: Retrosynthetische Analyse des B-Ring-Testsystem **113**.

Für die Synthese des Pyridylthiazols **160** wurde das aus *L*-Cystein abgeleitete Thioamid **47**^[98] mit dem α -Bromketon **161**^[219] zum Thiazol **162** umgesetzt (Schema 3.24), was in hervorragenden 96% Ausbeute gelang. Anschließend wurde das *N*-Boc-geschützte Thioaminal mit TFA gespalten, das freigesetzte Thiol mit einer Trityl-Gruppe und das Amin als Allylcarbamat geschützt (**163**, 63% über drei Stufen).^[37] Die Schützung des Amins erleichterte dabei die Isolierung und Reinigung. Abschließend wurde die Alloc-Gruppe Pd-vermittelt wieder entfernt und das freie Amin **160** quantitativ erhalten.



Schema 3.24: Synthese des Pyridylthiazols **160**. Bedingungen: a) KHCO_3 , THF, $-40^\circ\text{C} \rightarrow \text{RT}$, 22 h. b) TFAA, 2,6-Lutidin, $-40^\circ\text{C} \rightarrow \text{RT}$, 20 h, 96% (ü. 2 Stufen). c) TFA, Et_3SiH , CH_2Cl_2 , $0^\circ\text{C} \rightarrow \text{RT}$, 2 h. d) TrCl , DMF, RT, 48 h. e) AllocCl , NaHCO_3 , THF/ H_2O , 4 h, 63% (ü. 3 Stufen). f) $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, PhSiH_3 , THF, 0°C , 20 min, quant.

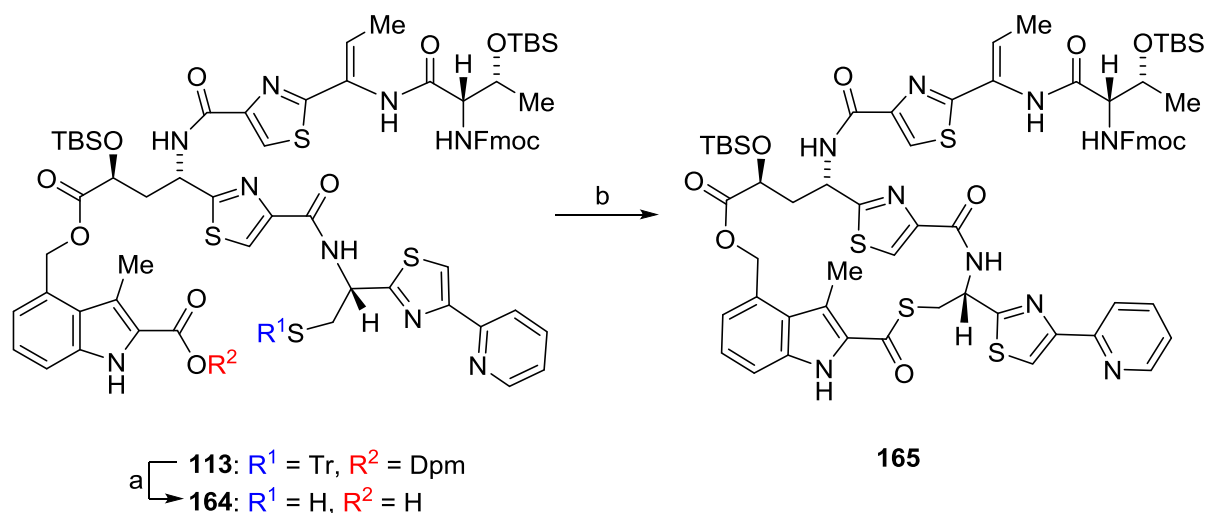
Für die Kupplung mit dem Thiazolamin **160** wurde zuerst der Allylester **149** mit einer Ausbeute von 93% in die Carbonsäure **159** überführt (Schema 3.25). Die anschließende Verknüpfung mit PyBOP lieferte das lineare Testsystem **113** in einer guten Ausbeute von 77%.



Schema 3.25: Synthese des B-Ring-Testsystems **113** für die Makrothiolactonisierung. Bedingungen: a) $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, PhSiH_3 , THF, 0 °C, 15 min, 93%. b) **160**, PyBOP, EtNiPr_2 , DMF, 0 °C → RT, 16 h, 77%.

Mit den für die Dpm-Esterspaltung entwickelten Bedingungen (Kap. 3.3.2) konnte eine gleichzeitige Spaltung des Dpm-Esters als auch der Tr-Gruppe realisiert werden (Schema 3.26). Dabei musste die Reaktionszeit deutlich verlängert werden, um eine vollständige Spaltung beider Gruppen zu erreichen (HPLC-Kontrolle). Die Bedingungen wurden dahingehend optimiert, dass das Substrat zu Beginn bei sehr niedriger Temperatur zur Reaktionslösung hinzugegeben und anschließend auf die Reaktionstemperatur erwärmt wurde. Dies verringerte die Bildung von Nebenprodukten, bei denen eine der TBS-Gruppen abgespalten wurde. Eine Analyse der Fragmentierungsmuster in der LC-MS (ESI) deuteten auf eine Spaltung der TBS-Gruppe an der Threonin-Seitenkette hin.

Nach vorsichtigem und sorgfältigem Entfernen der flüchtigen Reaktionsbestandteile wurde die Makrocyclisierung direkt in THF, bei einer berechneten Konzentration von 1.1 mmol/L an ω -Mercaptosäure **164**, mit PyAOP als Kupplungsreagenz durchgeführt. Die Umsetzung war bereits nach 3 h vollständig und das Makrothiolacton **165** konnte mit einer Ausbeute von 66% isoliert werden. Beim Aufbau des strukturell einfacheren B-Ring-Testsystems **39** berichteten Moody *et al.* eine Ausbeute von 52% (Kap. 3.2).^[156]



Schema 3.26: Gleichzeitige Spaltung der säurelabilen Schutzgruppen und Makrothiolactonisierung. Bedingungen: a) TFA, Et₃SiH, Anisol, -25 °C → 0 °C, 22 h. b) PyAOP, EtNiPr₂, THF, 0 °C → RT, 3 h, 66% (ü. 2 Stufen).

Die Optimierung der Bedingungen zur gleichzeitigen Dpm- und Tr-Spaltung sowie die erfolgreiche Makrothiolactonisierung sicherten somit die gewählte Schutzgruppenstrategie ab. Da sich die an der Threonin-Seitenkette befindliche TBS-Gruppe wesentlich labiler gegenüber Säuren verhalten hatte als erwartet, wurde ein Austausch gegen eine stabilere TIPS-Gruppe in Erwägung gezogen.

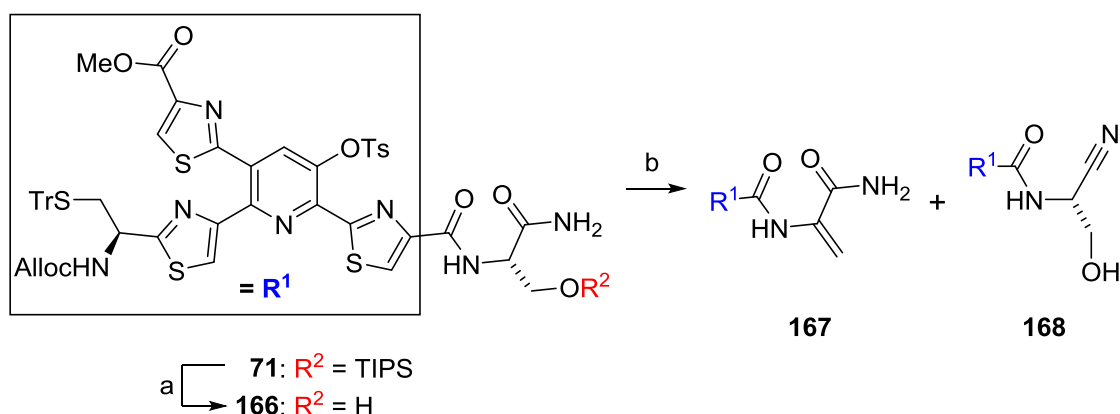
3.7 Untersuchungen zur Dehydroalanin-Bildung

Die Einführung der Dehydroalanin-Einheit war zu einem sehr späten Zeitpunkt der Synthese geplant. In bisherigen Thiopeptid-Totalsynthesen wurde diese am häufigsten durch eine oxidative *syn*-Eliminierung eines Phenylselenocysteins dargestellt.^[126] Diese gegenüber Oxidation äußerst empfindliche Gruppe wurde meistens sehr spät eingeführt und direkt umgewandelt, da Selenylaminosäuren nicht sehr stabil sind.

In der vorgesehenen Synthesestrategie zur Totalsynthese von Nosiheptid wird der Dehydroalanin-Vorläufer bereits während der Pyridinkern-Synthese eingeführt und bedarf somit einer hohen chemischen Stabilität. Daher wurde als Vorläufer ein geschützter Serin-Rest gewählt, der nach Entschützung und Aktivierung über eine β -Eliminierung zum Dehydroalanin umgesetzt werden sollte. Für die Untersuchung dieser Umsetzung wurde das Tristhiazolypyridin **71** zunächst am Serin-Rest entschützt, was chemoselektiv gelang (87%).

3.7 Untersuchungen zur Dehydroalanin-Bildung

Anschließend wurden verschiedene Bedingungen zur Einführung des Dehydroalanins getestet (Schema 3.27). Ziel dabei war, mögliche Nebenreaktionen zum Nitril **168** zu unterdrücken.



Schema 3.27: TIPS-Entschützung des Silylethers **71** und anschließende β -Eliminierung. Bedingungen: a) HF (48% in H₂O), MeCN, RT, 16 h, 87%. b) s. Tabelle.

	Bedingungen	Ergebnis
a	EDCI, CuCl, CH ₂ Cl ₂ , RT	Zersetzung
b	<i>n</i> Bu ₃ P, Grieco-Reagenz (55), 0 °C	Zersetzung
c	PPh ₃ , DEAD, THF, 0 °C	Nitril-Bildung (168)
d	TsCl, DMAP, EtNiPr ₂ , CH ₂ Cl ₂ , RT, 16h	Gemisch
e	i., 2-MesitylSO ₂ Cl, DMAP, 2,6-Lutidin, CH ₂ Cl ₂ , RT, 18 h ii. DBU, CH ₂ Cl ₂ , 0 °C, 1 h.	65% (167)
f	i. 2-MesitylSO ₂ Cl, DMAP, 2,6-Lutidin, CH ₂ Cl ₂ , RT, 18 h ii. Pyridin, 45 °C, 18 h	Nitril-Bildung (168)
g	MsCl, EtNiPr ₂ , CH ₂ Cl ₂ , 0 °C, 3 h	Gemisch
h	Tf ₂ O, 2,6-Lutidin, CH ₂ Cl ₂ , 0 °C, 1 h	Gemisch
i	i. MsCl, 2,6-Lutidin, CH ₂ Cl ₂ , 0 °C, 1 h ii. DBU, CH ₂ Cl ₂ , -35 °C, 2 h	84% (167)

Beim Versuch die Dehydroalanin-Einheit unter den für die Dehydrobutyrin-Synthese bekannten Bedingungen zu erzeugen, konnte nur eine Zersetzung des Startmaterials beobachtet werden (Tabelleneinträge a, b). Eine Umsetzung unter Mitsunobu-Bedingungen^[220] lieferte erstaunlicherweise fast ausschließlich das Nitril **168** (c). Der Versuch, den Alkohol über ein *p*-Toluolsulfonat zu eliminieren, lieferte ein Gemisch an Produkten (d). Dabei konnten in LC-MS-Experimenten neben der Sulfonierung und Eliminierung auch

dehydratisierte Produkte beobachtet werden. Der Einsatz des sterisch gehinderten 2-Mesitylsulfonylchlorids und 2,6-Lutidins als HCl-Fänger ermöglichte eine Sulfonierung des Serin-Alkohols mit wenigen Nebenprodukten (e). Nach Eliminierung des Sulfonats mit DBU wurde das Dehydroalanin **167** in 65% Ausbeute isoliert. Wurde das Sulfonat in reinem Pyridin umgesetzt, so konnte nur die Bildung des Nitrils **168** beobachtet werden (f). Unter den Reaktionsbedingungen wanderte offenbar die Sulfonylgruppe auf den benachbarten Amidsauerstoff.

In der Totalsynthese von Promothiocin A nutzten Moody *et al.* Methansulfonsäurechlorid (MsCl) zur Einführung eines Dehydroalanins in Nachbarschaft eines terminalen Amids.^[102] Ähnliche Bedingungen lieferten im vorliegenden Testsystem ein Gemisch (g). Der Einsatz von Trifluormethansulfonsäureanhydrid zeigte ein ähnliches Ergebnis (h). Eine saubere Sulfonierung gelang schließlich mit MsCl und 2,6-Lutidin als Base (i). Nach Entfernen der flüchtigen Reagenzien und anschließender Eliminierung mit DBU bei tiefer Temperatur, wurde das Dehydroalanin **167** in einer guten Ausbeute von 84% erhalten.

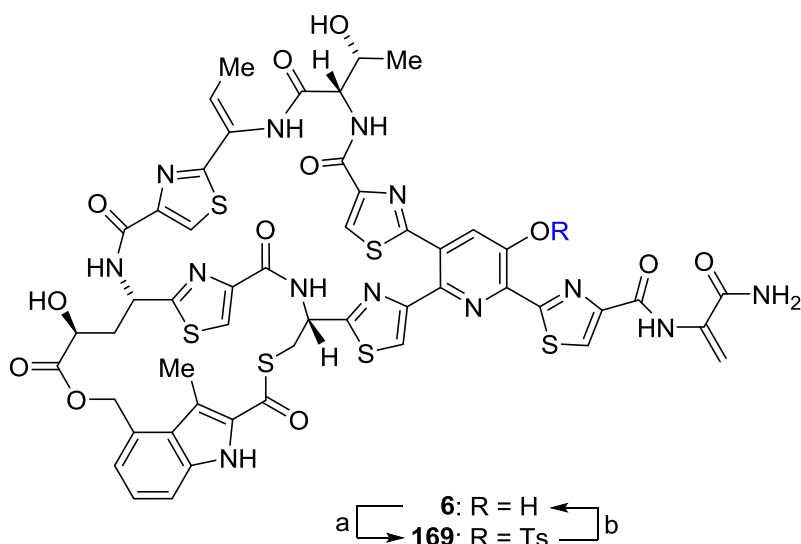
In weiteren Versuchen zeigten nitrierte Sulfonylchloride oftmals eine zu hohe Reaktivität oder ermöglichten eine S_N2-Substitution des intermediären Sulfonats und ergaben u.a. die entsprechenden Chloride, wenn auch nur in geringen Mengen. Beim Einsatz von *N,N'*-Disuccinimidylcarbonat^[221] oder *N,N'*-Carbonyldiimidazol^[222] konnte jeweils kein Umsatz beobachtet werden.

Die gefunden Bedingungen zur Einführung der Dha-Einheit ermöglichten eine selektive Sulfonierung des Serin-Rests ohne Dehydratisierung des benachbarten, terminalen Amids. Für die Eliminierung muss mit DBU jedoch eine starke Base eingesetzt werden. Dadurch werden aber eine tiefe Reaktionstemperatur und eine kurze Reaktionszeit möglich, die wiederum eine Isomerisierung des *Z*-Dehydrobutyrin-Rests minimieren sollten (Kap. 3.9).

3.8 Untersuchungen zur Ts-Abspaltung am 3-Hydroxypyridin

Die Abspaltung der Tosyl-Gruppe an der 3-Hydroxyfunktion des Pyridinkerns sollte als letzter Schritt in der Totalsynthese erfolgen. Wesentliche Herausforderung war die chemoselektive Spaltung in Gegenwart eines typischerweise sehr labilen Thioesters. Um geeignete Bedingungen zu finden, wurde der Naturstoff aus einem Nosiheptid-haltigen Futterzusatzmittel („1% Premix“) in Anlehnung an Literaturvorschriften isoliert.^[30,136] Das so erhaltene Vergleichsmaterial wurde mit TsCl selektiv an der 3-Hydroxyfunktion in einer guten

Ausbeute von 75% zum potentiellen Intermediat **169** umgesetzt (Schema 3.28). Das erhaltene Tosylat **169** zeigte im Gegensatz zu Nosiheptid eine wesentlich höhere Löslichkeit in hydrophoben Lösungsmitteln (CH_2Cl_2 , CHCl_3) und konnte durch wässrige Aufarbeitung des Reaktionsgemischs isoliert werden. Die verbesserte Löslichkeit des Tosylats **169** ist auch im Hinblick auf semisynthetische Arbeiten von Nutzen, da somit eine Isolierung etwaiger Derivate wesentlich vereinfacht wird.



Schema 3.28 Semisynthese des Tosylats **169**. Bedingungen: a) TsCl , Et_3N , DMAP, THF, $0^\circ\text{C} \rightarrow \text{RT}$, 15 min, 75%. b) s. Tabelle 3.2.

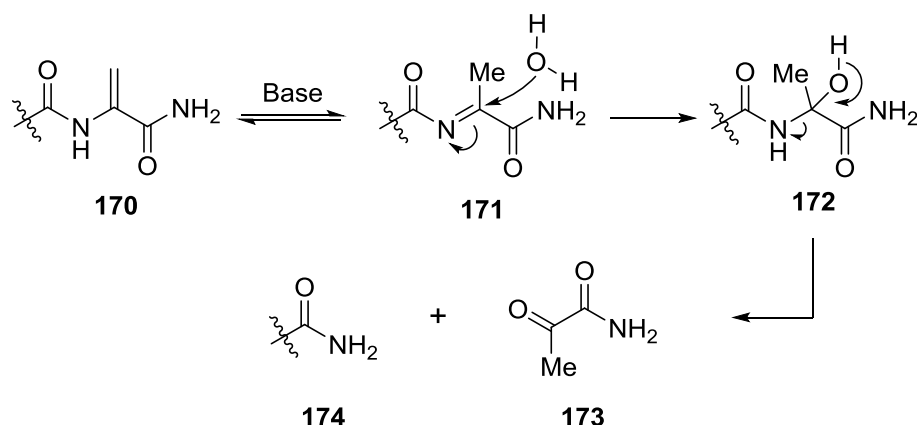
In seiner Dissertation berichtete J.-Y. Lu von einer Abspaltung der Ts-Gruppe beim Einsatz von HATU in DMF während der Umsetzung des Pyridinfragments **42**.^[37] Dabei schien das in der Reaktion frei werdende 1-Hydroxy-7-azabenzotriazol (HOAt) dafür verantwortlich zu sein. Dieser Beobachtung folgend wurde 1-Hydroxy-benzotriazol (HOBt) in Kombination mit Hünig-Base zur Abspaltung der Ts-Gruppe am Tosylat **169** getestet (Tabelle 3.2). Der Umsatz wurde mittels DC und LC-MS kontrolliert.

Tabelle 3.2: Untersuchungen zur Ts-Abspaltung am semisynthetischen Tosylat **169**.

	Bedingungen ^a	Ergebnis
a	HOBt, EtNiPr ₂ , THF, RT, 20 h	ca. 15% Umsatz
b	HOBt, EtNiPr ₂ , THF, 40 °C, 2 h	ca. 40% Umsatz, Abbau Dha
c	HOBt, EtNiPr ₂ , DMF, RT, 30 min	sauberer Umsatz
d	TBAF, ^b THF, 0 °C, 15 min	100% Umsatz, Abbau Dha
e	NaN ₃ , ^c DMF, RT, 5 h	ca. 85% Umsatz, Isomerisierung Dhb-Doppelbindung
f	HOBt, EtNiPr ₂ , DMF, 0 °C → RT, 1 h	81% ^d

a. 1 mg **169**, 10 Äq. HOBt, 10 Äq. EtNiPr₂, 0.5 ml Lösungsmittel. *b* 1 M in THF, 10 Äq. *c* 10 Äq. *d* 10-fache Ansatzgröße.

Bei der Umsetzung in THF konnte bei RT selbst nach einer Reaktionszeit von 20 h nur ein geringer Umsatz festgestellt werden (Tabelleneintrag a). Durch eine Erhöhung der Temperatur konnte dieser gesteigert werden (b), jedoch wurde auch der Abbau der Dehydroalanin-Seitenkette (Dha) beobachtet (LC-MS). Diese könnte durch Hydrolyse des Imins **171** erfolgen, welches sich in Gegenwart einer Base aus dem *N*-Acyl-Enamid **170** bilden kann (Schema 3.29).^[116] In DMF hingegen, erfolgte eine rasche und saubere Abspaltung der Tosylgruppe innerhalb von nur 30 min. Mit dem Einsatz von TBAF^[223] wurde ebenfalls eine rasche Spaltung der Tosylgruppe beobachtet (d), eine Verkürzung der Dha-Seitenkette trat hier aber ebenfalls auf. Eine Umsetzung mit NaN₃ in DMF zeigte auch eine selektive Spaltung der Ts-Gruppe (e). Im ¹H-NMR konnte aber eine Isomerisierung der Doppelbindung der Dehydrobutyrin-Gruppe (Dhb) beobachtet werden.

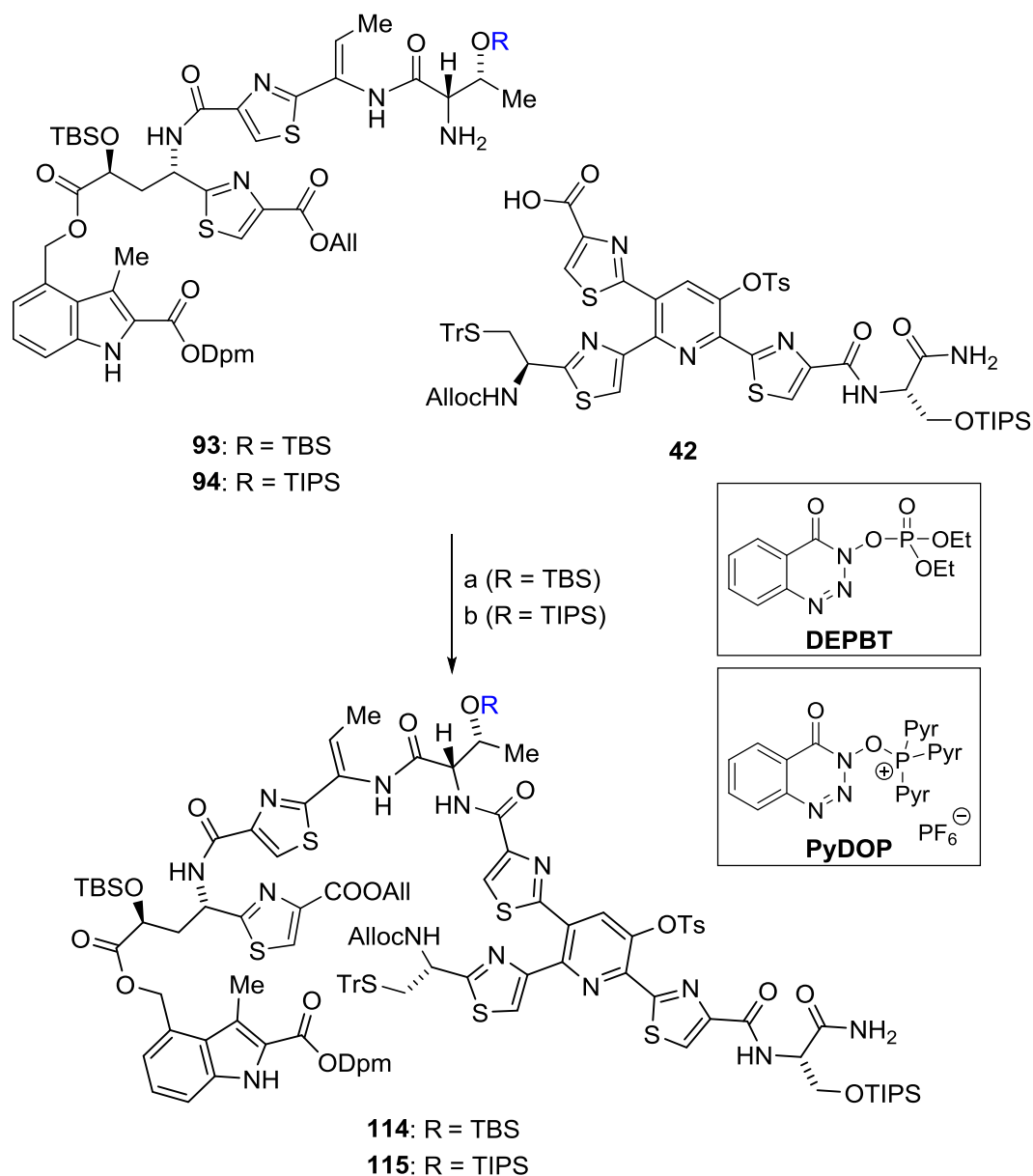
**Schema 3.29:** Möglicher Mechanismus zum Abbau der Dha-Seitenkette.

Mit den in Eintrag c gezeigten Bedingungen wurde in einem vergrößerten Maßstab eine Ausbeute von 81% an entschütztem Nosiheptid (**6**) erhalten (f). Eine signifikante Isomerisierung der Dhb-Doppelbindung erfolgte dabei nicht.

Neben der Entwicklung einer geeigneten Methode zur Abspaltung der Ts-Gruppe ermöglichten diese Untersuchungen die Isolierung des Endprodukts aus der Reaktionslösung zu optimieren. Bei Versuchen, eine wässrige Aufarbeitung durchzuführen, wurde der Naturstoff nur in geringen Mengen erhalten. Die Reaktionslösung wurde daher nach vollständigem Umsatz im Vakuum eingeeengt, der Rückstand mittels präparativer Dünnschichtchromatographie gereinigt und der Naturstoff erfolgreich isoliert.

3.9 Abschluss der Totalsynthese von Nosiheptid

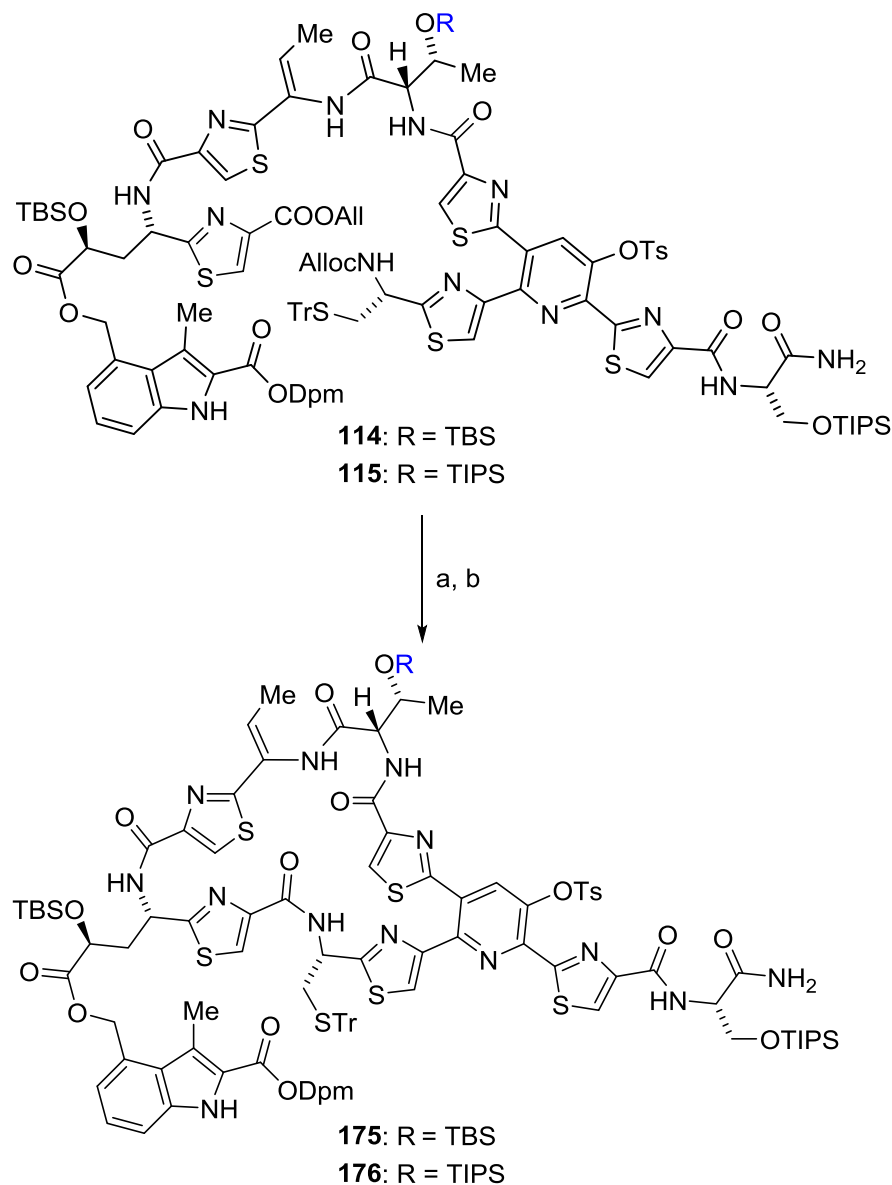
Auf dem Weg zur Totalsynthese wurden im nächsten Schritt die Bisthiazolamine **93** und **94** mit dem Tristhiazolypyridin **42** zum jeweiligen linearen Vorläufer verbunden (Schema 3.30).



Schema 3.30: Synthese der linearen Vorläufer **114** und **115**. Bedingungen: a) DEPBT, EtNiPr_2 , THF, $0^\circ\text{C} \rightarrow \text{RT}$, 8 h, 51%. b) PyDOP, EtNiPr_2 , THF, $0^\circ\text{C} \rightarrow \text{RT}$, 13 h, 92%. Pyr = Pyrrolidin-1-yl.

Die Verknüpfung des Bisthiazolamins **93** mit DEPBT analog zu J.-Y. Lu^[37] lieferte den linearen Vorläufer **115** in einer Ausbeute von nur 51%. Durch den Einsatz von PyDOP^[224,225] konnte im Fall des Thiazolamins **94** eine exzellente Ausbeute von 92% erreicht werden.

Für den Aufbau des A-Ring mussten sowohl der Allylester als auch die *N*-Alloc-Gruppe entfernt werden. Unter Verwendung der bei den Allylestern **145** und **147** bereits eingesetzten Methode gelang dies in einem Schritt (Schema 3.31).

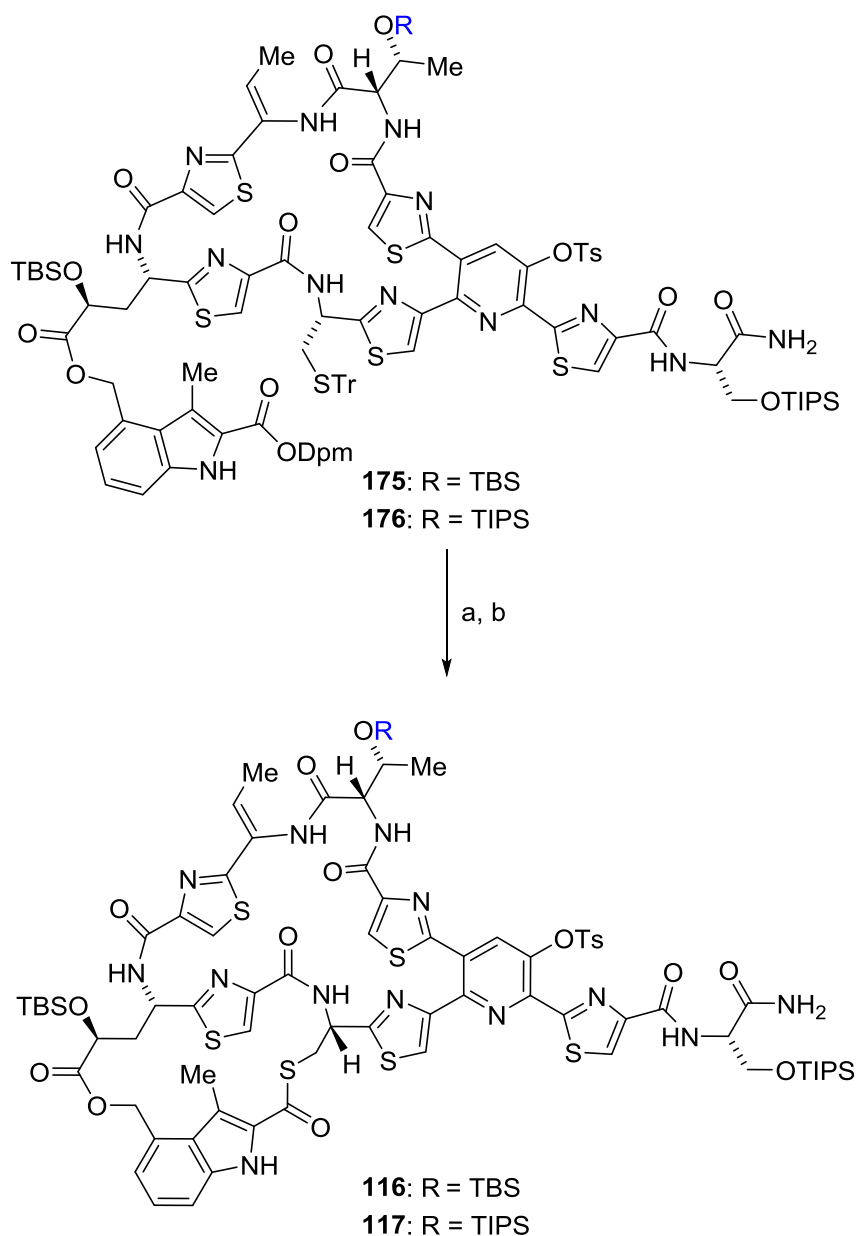


Schema 3.31: Synthese der A-Ring Makrolactame **177** und **178**. Bedingungen: a) $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, PhSiH_3 , THF, 0 °C, 15-45 min. b) HATU, EtNiPr_2 , THF (1 mMol), 0 °C → RT, 1 h, 86% (**175**), 89% (**176**).

Die intermediär gebildete ω -Aminosäure wurde, im Gegensatz zu den Arbeiten von Lu und Riedrich, nicht isoliert. Die Reaktionsmischung wurde nach vollständiger Entschützung der beiden Schutzgruppen mit THF verdünnt und mit Kupplungsreagenz und Base versetzt. Die A-Ring-Makrocyclen **175** und **176** wurden so in sehr guten Ausbeuten von 86% (**175**) bzw. 89% (**176**) nach einfacher Chromatographie isoliert. Die Reaktionszeiten waren sehr kurz und

der Einsatz einer Spritzenpumpe war ebenfalls nicht notwendig. Versuche mit PyDOP als Kupplungsreagenz lieferten ähnliche Ausbeuten.

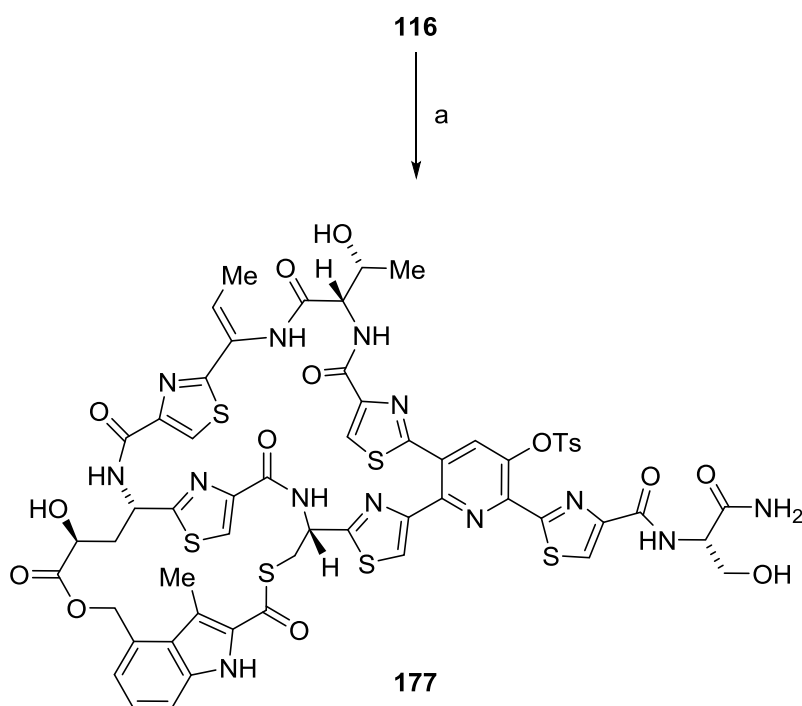
Die Umsetzung der erhaltenen A-Ring-Makrocyclen mit den zuvor erarbeiteten B-Ringschluss-Bedingungen (Kap. 3.6) ermöglichte den Aufbau des bismakrocyclischen Grundgerüsts (Schema 3.32).



Schema 3.32: Synthese der voll geschützten Bismakrocyclen **116** und **117**. Bedingungen: a) TFA, Et₃SiH, Anisol, -25 °C → 0 °C, 24 h. b) PyAOP, EtNiPr₂, THF (0.5 mMol), 0 °C → RT, 1,5-3 h, 29% (**116**), 43% (**117**).

Im Fall des A-Rings mit einer TBS-Gruppe an der Threonin-Seitenkette (**175**) wurde der Bismakrocyclus **116** mit einer geringen Ausbeute von nur 29% erhalten. In LC-MS-Spektren wurden Nebensignale identifiziert, die auf die Abspaltung einer TBS-Gruppe hindeuteten. Im B-Ring-Testsystem wurde nur eine geringe Abspaltung der *O*-Threonin-TBS-Gruppe beobachtet und das Makrothiolacton mit einer wesentlich höheren Ausbeute erhalten (Kap. 3.6). Womöglich wird die Stabilität der TBS-Gruppe der Threonin-Seitenkette durch die Konformation des A-Ring-Makrocyclus beeinflusst. Die Nutzung einer stabileren TIPS-Gruppe (Substrat **176**) führte zu einer akzeptablen Ausbeute von 43% an Bismakrocyclus **117**.

Für die Einführung des Dehydroalanins wurden in einem ersten Ansatz alle Silylschutzgruppen im Bismakrocyclus **116** entfernt (Schema 3.33). Anschließend sollte eine selektive Sulfonierung des primären Alkohols an der Serin-Seitenkette erfolgen, um danach das Sulfonat zum Dehydroalanin eliminieren zu können.

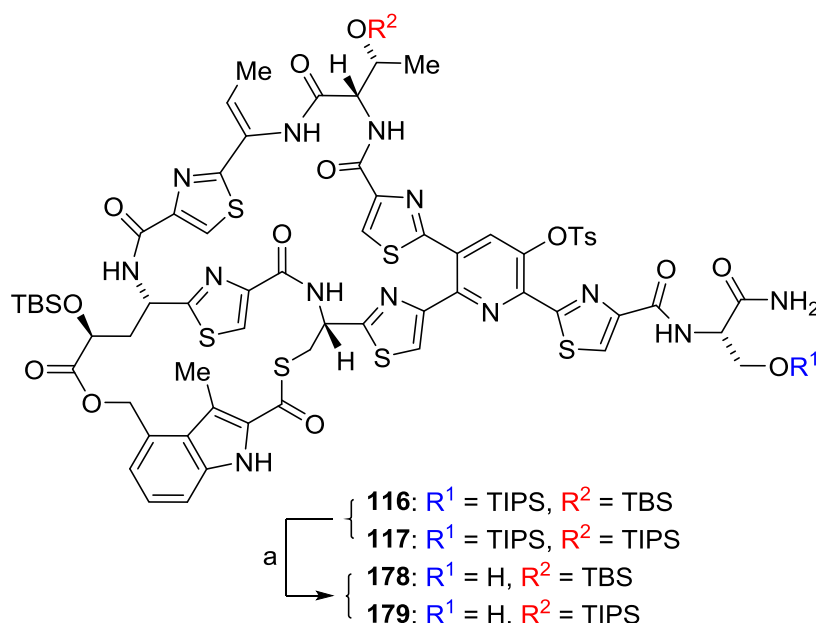


Schema 3.33: Entschützung der Silylschutzgruppen am Bismakrocyclus **116**. Bedingungen: a) HF (70% in Pyridin), THF, 0 °C → RT, 18 h, 96%.

Es war geplant, dafür die unterschiedliche sterische Umgebung der Alkohole auszunutzen. Umsetzungen mit 2-Mesityl- oder 2,4,6-Triisopropylbenzensulfonylchlorid und DMAP in CH₂Cl₂ lieferten leider stets mehrfach sulfonierte Produkte. Beim Austausch des Lösungsmittels gegen THF konnte nur eine geringe Reaktivität der OH-Gruppen beobachtet

werden. Eine entsprechende Umsetzung des Tristhiazolylpyridins **166** zeigte, dass die Serin-Seitenkette unter diesen Bedingungen nicht sulfoniert wird.

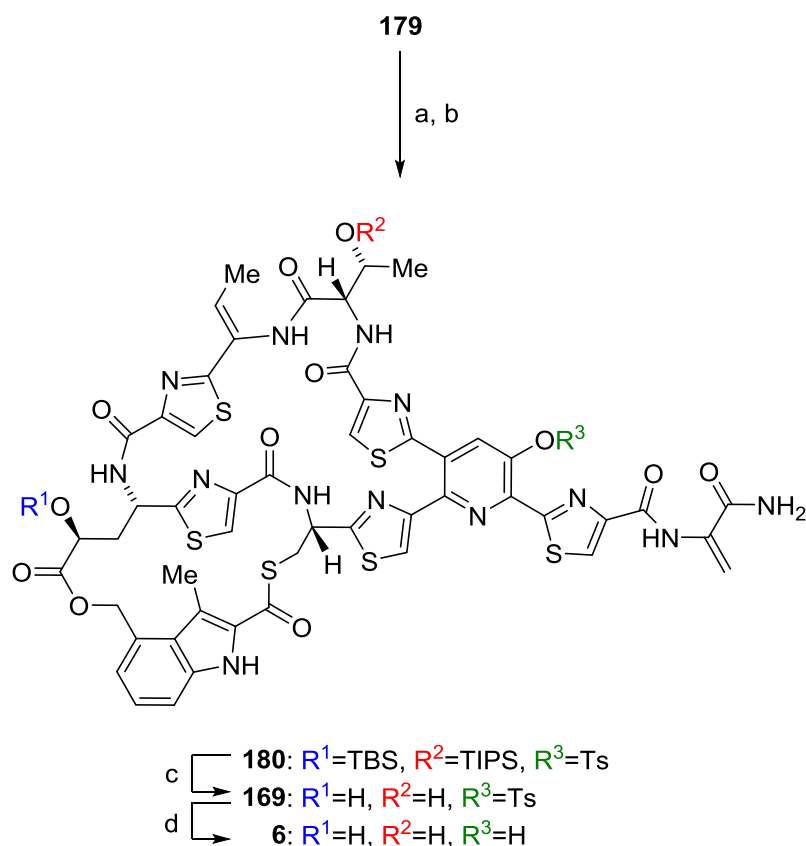
Daher war die selektive Entschützung der Serin-Seitenkette notwendig. In der Literatur finden sich viele Beispiele für selektive mono-Entschützen von Bis-Silylethern.^[226-228] Die selektive Entschützung der TIPS-Gruppe gelang mit HF in Acetonitril bei niedriger Temperatur (Schema 3.34). Beim Einsatz von MeOH oder THF als Lösungsmittel wurde erstaunlicherweise kein Umsatz beobachtet.



Schema 3.34: Selektive Entschützung der Serin-Seitenkette. Bedingungen: a) HF (49% in H₂O)/MeCN (1:24), 0 °C, 15 h, 41% (**178**), 75% (**179**, 90% b.r.s.m.).

Die mono-Entschützung des Bismakrocyclus **116** lieferte das entsprechende Produkt **178** in einer Ausbeute von 41%, die zudem schwer zu reproduzieren war. Wie zuvor in der Makrothiolactonisierung zeigte auch hier die TBS-Schutzgruppe der Threonin-Seitenkette eine erhöhte Labilität. Mit einer TIPS-Schutzgruppe (**117**) wurde stattdessen eine gute Ausbeute an mono-entschütztem Bismakrocyclus **179** erreicht (75%). Aufgrund dieser Beobachtung und der höheren Ausbeute während der Makothiolactonisierung (*siehe oben*) wurde die Synthese mit der TIPS-geschützten Threonin-Seitenkette fortgeführt.

Zum Abschluss der Synthese musste nun das Dehydroalanin gebildet und die restlichen Schutzgruppen entfernt werden (Schema 3.35).



Schema 3.35: Abschluss der Totalsynthese von Nosiheptid (**6**). Bedingungen: a) MsCl, 2,6-Lutidin, CH₂Cl₂, 0 °C → RT, 0,5 h. b) DBU (2% in CH₂Cl₂), -78 °C → -35 °C, 4,5 h (35% ü. 2 Stufen). c) Et₃N×3HF/THF (1:9), 0 °C → RT, 27 h. d) HOBT, EtNiPr₂, DMF, 0 °C → RT, 1,5 h, 36% (ü. 2 Stufen).

Die Sulfonierung der Serin-Seitenkette verlief wie im Testsystem (Kap. 3.7) sauber und ohne Bildung an Nebenprodukten. Das nach der Eliminierung erhaltene Produkt musste jedoch nach Säulenchromatographie (ca. 70% Ausbeute) mittels präparativer HPLC weiter gereinigt werden, da neben einem anteiligen Verlust der Ts-Gruppe weitere nicht identifizierbare Zersetzungsprodukte beobachtet wurden. Das Isomerenverhältnis der Dehydrobutyrin-Doppelbindung lag, basierend auf der Integration des Vinylprotons im ¹H-NMR, bei etwa 4:1 und konnte nicht weiter verbessert werden. Eine Trennung der Doppelbindungsisomere war ebenfalls nicht möglich. Die Isomerisierung trat wahrscheinlich während der präparativen HPLC-Reinigung auf (siehe weiter unten). Das Dehydroalanin **180** wurde mit einer Ausbeute von 35% über zwei Stufen erhalten.

Die Abspaltung der Silylschutzgruppen erfolgte anschließend mit Et₃N×3HF in THF. Bei

Versuchen mit HF in Pyridin wurde nur eine unvollständige Abspaltung der TIPS-Gruppe erreicht. Das synthetische Tosylat **169** wurde als Rohprodukt direkt weiter umgesetzt und die Ts-Gruppe mit HOBt in Gegenwart von Et₃NiPr₂ abgespalten (Kap. 3.8). Nach präparativer Dünnschichtchromatographie (ca. 65% Ausbeute) und anschließender präp. HPLC wurde der synthetische Naturstoff **6** in einer Ausbeute von 36% über zwei Stufen isoliert.

3.10 Strukturbestätigung

Um die strukturelle Identität eindeutig zu klären wurde ein direkter Vergleich mit der zuvor isolierten Originalsubstanz vollzogen. Die analytischen Daten (DC, HRMS, $[\alpha]_D^{24}$) des synthetischen und natürlichen Nosiheptids stimmten gut überein. Lediglich bei der optischen Rotation gab es eine geringe Diskrepanz (syn. $[\alpha]_D^{24} = +30.5$, (Pyridin, $c = 0.1$), nat. $+31.5$ (Pyridin, $c = 0.1$)) im Bereich der Fehler für solche Messungen. Der Vergleich der HPLC-Chromatogramme sowie eine Ko-Injektion wiesen ebenfalls auf eine strukturelle Identität hin (Abbildung 3.6).

3.10 Strukturbestätigung

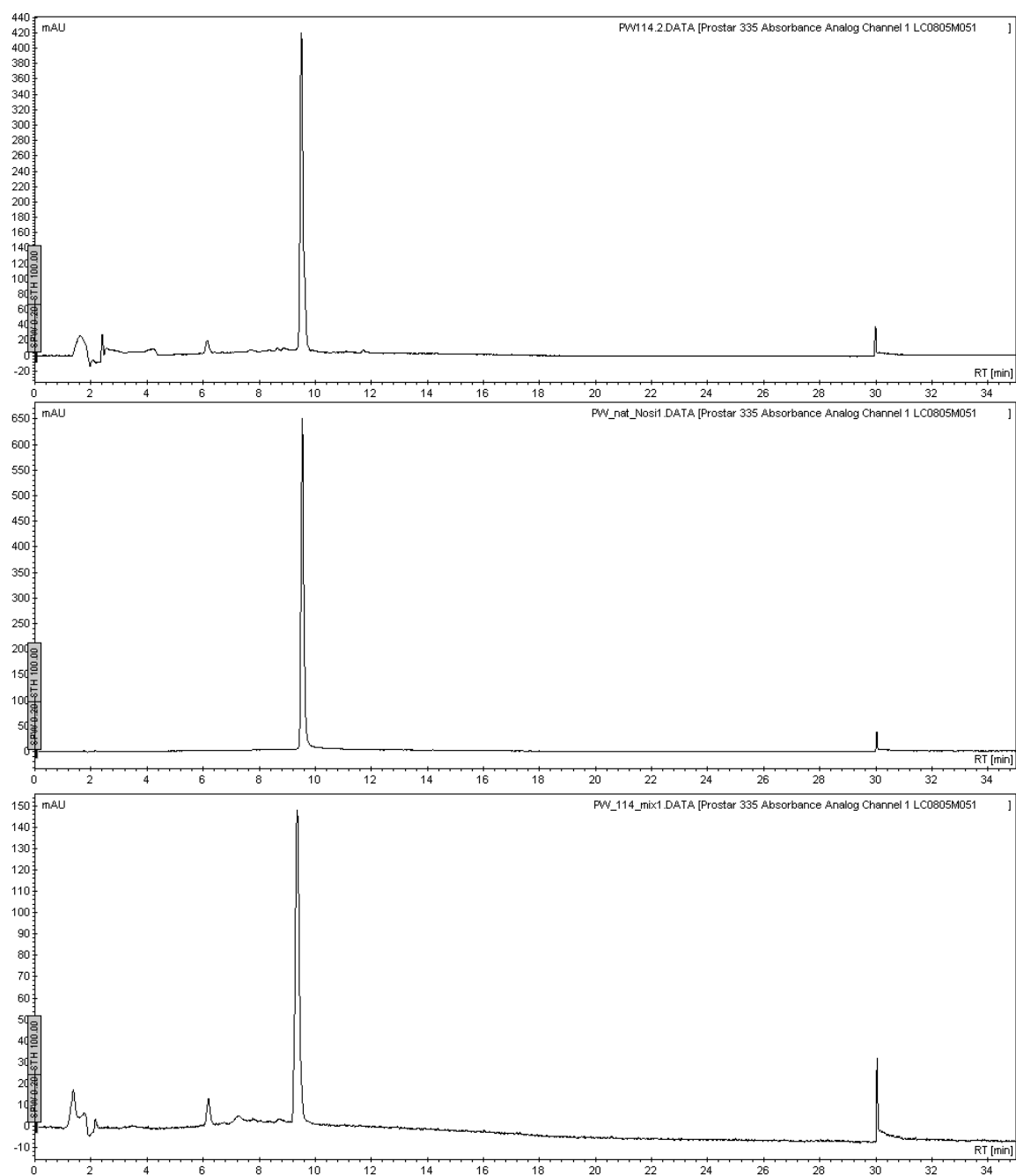


Abbildung 3.6: HPLC-Analysen des synthetischen (oben) und natürlichen Nosiheptids (mitte) sowie Ko-Injektion eines Gemisches (unten).

Der Vergleich zwischen dem ^1H -NMR-Spektrum des synthetischen Nosiheptids (**6**) und dem des natürlichen zeigte keine signifikanten Abweichungen (Abbildung 3.7).

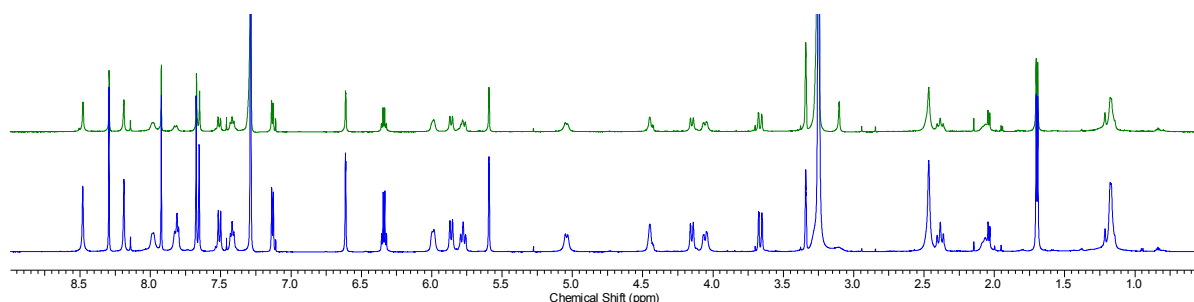
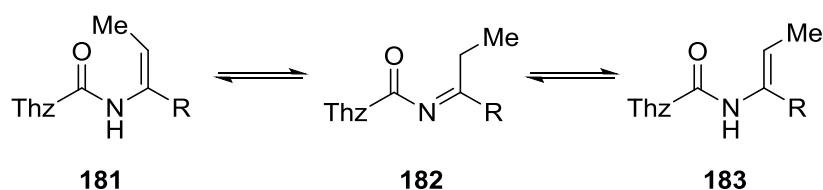


Abbildung 3.7: Vergleich der ^1H -NMR-Spektren (je ca. 1 mg, 600 MHz, $\text{CDCl}_3/\text{MeOH-d}_4$, 9:1) zwischen synthetischem (oben) und natürlichem Nosiheptid (**6**) (unten).

Das isolierte natürliche Nosiheptid wurde zuvor ebenfalls mittels präparativer HPLC gereinigt und zeigte dabei auch eine Isomerisierung der Dehydrobutyrin-Doppelbindung (*Z*-Isomer: d, 1.67 ppm, $J = 7.0$ Hz, *E*-Isomer: d, 2.01 ppm, $J = 7.9$ Hz). Das Isomeren-Verhältnis im synthetischen Material lag bei etwa 4:1 gegenüber 5:1 im natürlichen. Natürliches Nosiheptid, das nicht mittels präparativer HPLC (C18, Eluenten MeCN u. H_2O) gereinigt wurde, zeigte im ^1H -NMR keine Isomerisierung der Doppelbindung.

Die Isomerisierung einer Dehydrobutyrin-Doppelbindung in wässriger Lösung nach präparativer HPLC wurde auch für das Thiopeptidantibiotikum Cyclothiazomycin B beschrieben.^[69] Für ein Dehydrobutyrin-enthaltendes Fragment des Cyclothiazomycin B wurde in theoretischen Berechnungen eine Stabilisierung des *Z*-Isomers gegenüber dem *E*-Isomer von 2.6 kcal/mol berechnet.^[69] Die Isomerisierung der Doppelbindung findet wahrscheinlich über eine Imin-Enamin-Tautomerie statt (Schema 3.36). Welche Rolle die präp. HPLC dabei spielt (pH, Lösungsmittel, Säulenmaterial, Druck) konnte im Rahmen dieser Arbeit nicht geklärt werden.



Schema 3.36: Imin-Enamin-Tautomerie als Ursache der Dhb-Isomerisierung. Thz = Thiazol.

3.11 Vergleich der biologischen Aktivität

In einem Hemmhoftest wurde die Aktivität des isolierten und synthetischen Materials gegenüber dem Bodenbakterium *Streptomyces coelicolor* A3(2) getestet. Ein Bild der gebildeten Hemmhöfe nach 3-tägiger Inkubation ist in Abbildung 3.8 gezeigt.

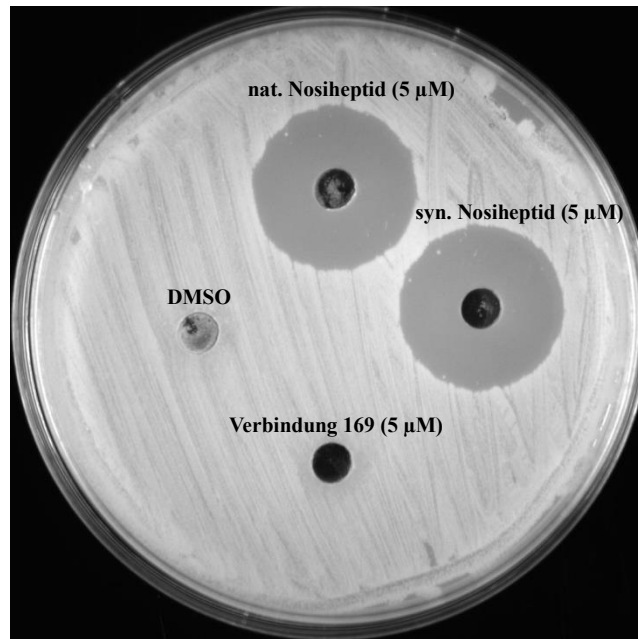


Abbildung 3.8: Hemmhoftest des synthetischen und authentischen Naturstoffs mit *Streptomyces coelicolor* A(3)2 nach einer Inkubationszeit von 3 Tagen, die Konzentration der Lösungen betrug 5 µmol/L.

Wie auf dem Bild zu sehen, sind die von natürlichem und synthetischem Material verursachten Hemmhöfe nahezu gleich groß. Diese funktionelle Identität zeigt die antibakterielle Potenz von Nosiheptid auch gegenüber Bodenbakterien – sehr enge Verwandte und Begleiter des Produzenten *S. actuosus*. Überraschenderweise wurde die *O*-Tosylierung des Hydroxypyridinkerns nicht toleriert, da die Verbindung **169** keine merkliche antibakterielle Aktivität zeigte. Dies könnte sowohl durch die Beeinträchtigung der physiko-chemischen (Löslichkeit, Diffusionsvermögen durch das Agar-Medium) als auch der pharmako-dynamischen Eigenschaften (Zellaufnahme, Bindungsaffinität zum Ribosom) erklärt werden.

3.12 Fazit

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit konnte die erste Totalsynthese des Thiopeptid-antibiotikums Nosiheptid erfolgreich abgeschlossen werden. Der Naturstoff war mit isoliertem authentischem Material im Hinblick auf spektroskopische Daten und antimikrobielle Aktivität identisch. Die Synthese von Nosiheptid gelang in 76 Stufen mit einer längsten linearen Sequenz von 32 Stufen. Schlüsselmethoden waren eine hetero-Diels–Alder-Reaktion zum Aufbau des 3-Hydroxypyridinkerns, Aza-Wittig-Cyclisierungen zur Synthese funktionalisierter Thiazole, eine Nachbargruppen-assistierte Verseifung sowie reißverschlussartige Makrocyclisierungen eines linearen Vorläufers. Besonders wichtig war eine fortgeschrittene Schutzgruppenstrategie, die der besonderen Labilität der Nosiheptid-Struktur angepasst wurde.

Die Totalsynthese von Nosiheptid eröffnet den ersten synthetischen Zugang zur ungewöhnlichen Klasse E der Thiopeptide. Die Modularität der entwickelten Syntheseroute erlaubt den Austausch von Bausteinen und kann somit zur Darstellung neuartiger, bisher nicht zugänglicher Derivate dienen, die eine weitergehende chemisch-biologische Profilierung dieses potenten und strukturell ungewöhnlichen Antibiotikums ermöglichen könnten. Darüber hinaus könnte die hier angewendete Synthesestrategie einen Weg zur Synthese weiterer Verbindungen aus dieser Klasse weisen, wie Glycothiohexid α oder Thiazomycin B.

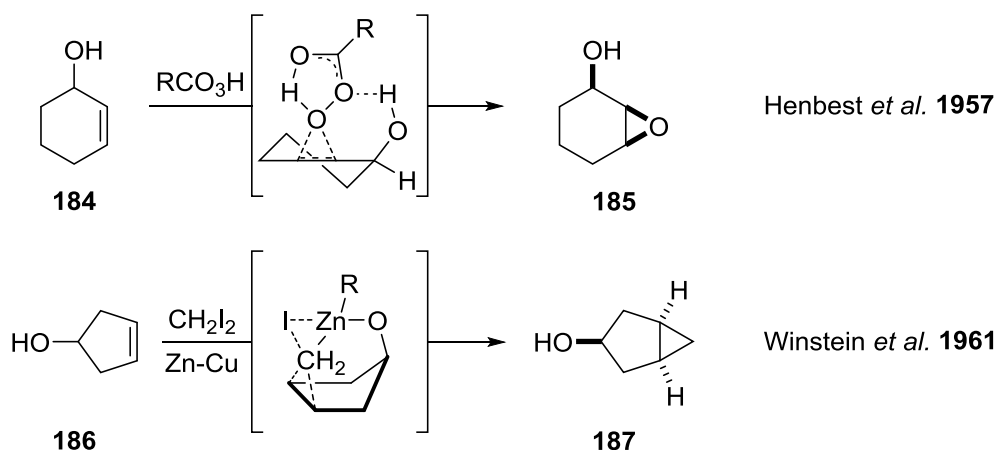
4 Nachbargruppen-assistierte Umfunktionalisierung von 3-Hydroxypicolinaten

4.1 Einleitung

4.1.1 Substratdirigierte Reaktionen

Die Entwicklung von Reaktionen, bei denen eine Kontrolle der Selektivität in sämtlichen Aspekten gelingt, gehört zu den großen Herausforderungen in der organischen Synthese: „Selektivitätskontrolle kann dabei vom Reagenz oder vom Katalysator ausgehen und wird dann als Reagenz- bzw. Katalysatorkontrolle der Selektivität bezeichnet. Alternativ dazu können substratinhärente Strukturinformation genutzt werden, um die Trajektorie des angreifenden Reagenz zu steuern. Dies wird allgemein als Substratkontrolle der Selektivität bezeichnet.“^[229]

Als frühe Beispiele für substratdirigierte Reaktionen gelten die 1957 durch Henbest beschriebene hydroxydirigierte Epoxidierung von 2-Cyclohexen-1-ol, sowie die Alkoxid-dirigierte Simmons-Smith-Cyclopropanierung von 3-Cyclopenten-1-ol durch Winstein aus dem Jahr 1961 (Schema 4.1).^[230,231]

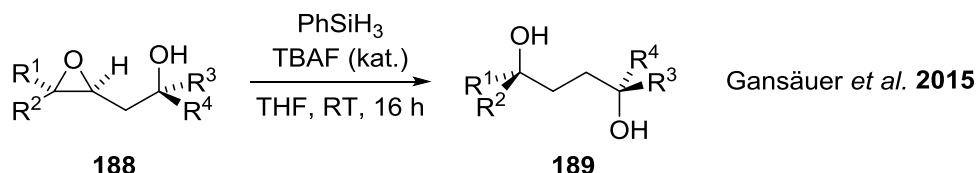


Schema 4.1: Zwei der ersten substratdirigierten Reaktionen.

Durch die aktive Einbindung der Hydroxygruppe in den Übergangszustand wird in beiden Fällen das Reagenz an die sterisch anspruchsvollere diastereofaciale Seite des Olefins dirigiert, *cis* zum allylischen Heteroatom, und die jeweilige Umsetzung gelingt stereoselektiv. Winstein beobachtete zudem, dass eine entsprechende Umsetzung von Cyclopentenylacetat nur einen geringen Umsatz lieferte (ca. 3%). Die Präkoordination des Zinkreagenz über eine Zink-Alkoxid-Bindung führte somit zu einer erheblichen Reaktionsbeschleunigung. In der Enzymkatalyse sind diese auf einer „Intramolekularisierung“ durch „aktives Volumen“ basierenden Effekte ein allgemeines und bekanntes Phänomen.^[232] Auf dirigierenden Effekten

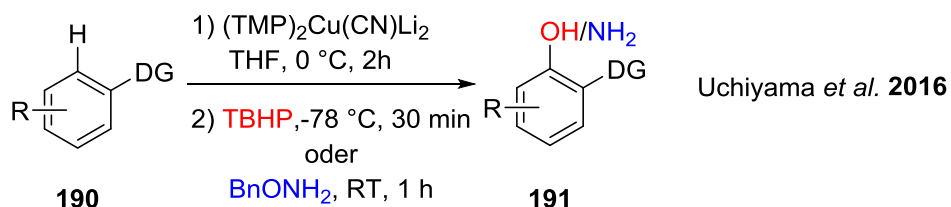
basierende Reaktionen wurden in einem Übersichtsartikel von Hoveyda, Evans und Fu,^[233] sowie kürzlich durch Breit *et al.* ausführlich beschrieben.^[229]

Diese Effekte werden im modernen Reaktionsdesign immer wieder genutzt. Die Gruppe von Gansäuer konnte z.B. kürzlich zeigen, dass unter Beteiligung einer benachbarten Hydroxy-Gruppe chirale 1,4-Diole über eine Fluorid-katalysierte Epoxid-Hydrosilylierung zugänglich sind (Schema 4.2).^[234]



Schema 4.2: Darstellung chiraler 1,4-Diole durch Epoxid-Hydrosilylierung nach Gansäuer *et al.*^[234]

Die durch Gilman^[235] und Wittig^[236] unabhängig voneinander entdeckte *ortho*-Metallierung von Aromaten stellt ein weiteres Beispiel für eine wichtige substratdirigierte Reaktion dar.^[237-239] Die Gruppe von Uchiyama konnte zeigen, dass durch dirigierte *ortho*-Cuprierung eine direkte Hydroxylierung sowie Aminierung von Aromaten möglich ist (Schema 4.3).^[240] Als dirigierende Gruppen fungierten dabei vorwiegend tertiäre Amide.

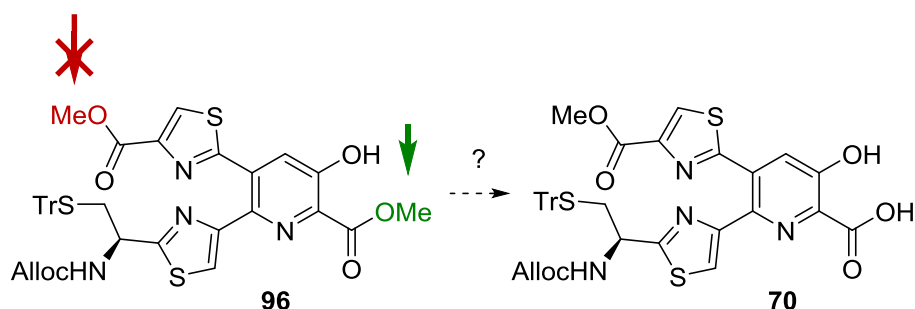


Schema 4.3: Direkte Hydroxylierung oder Aminierung von Aromaten nach Uchiyama *et al.*; DG = Dirigierende Gruppe.^[240]

Diese Beispiele zeigen, dass die substratkontrollierte Selektivität ein wichtiges Werkzeug für die organische Synthese ist, indem sowohl neue Funktionalität als auch Konfiguration, unabhängig von unter Umständen aufwendig darzustellenden chiralen Reagenzien oder Katalysatoren, voraussagbar und zuverlässig aufgebaut werden können.

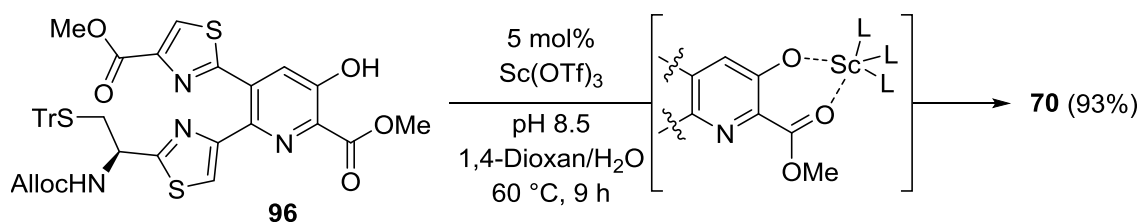
4.1.2 Frühere Arbeiten zur regioselektiven Umfunktionalisierung von 3-Hydroxypicolinaten

Während seiner Arbeit an der Synthese des 3-Hydroxypyridin-Kerns von Nosiheptid (Kapitel 1.5.2) stand Jin-Yong Lu vor der Herausforderung selektiv nur einen der beiden Methylester im Syntheseintermediat **96** zu spalten (Schema 4.4).^[37]



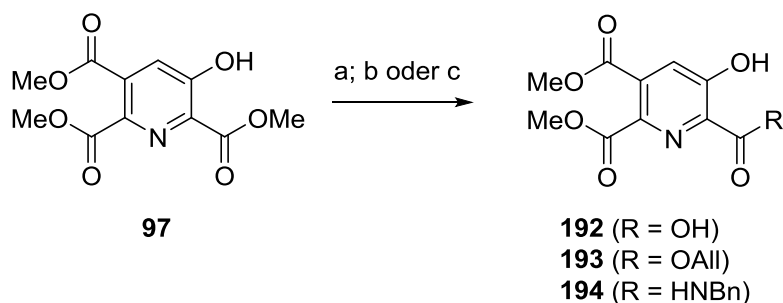
Schema 4.4: Herausforderung der regioselektiven Methylesterhydrolyse im Intermediat **96**.

Nach intensiven Untersuchungen stellte sich heraus, dass die freie Hydroxygruppe von entscheidender Bedeutung ist und wahrscheinlich dirigierend wirkt. Dabei vermutete er eine Chelatisierung des in der Reaktion eingesetzten $\text{Sc}(\text{OTf})_3$ durch die OH-Gruppe, und des Carbonylsauerstoffs, was zur Aktivierung des Carbonylkohlenstoffs führen könnte (Schema 4.5).^[37] Der pH-Wert der Reaktionslösung wurde dabei durch Zugabe kleiner Mengen NaHCO_3 -Lösung auf 8-8.5 eingestellt. Bei einem pH-Wert unter 8 wurde ein wesentlich geringerer Umsatz beobachtet.^[241]



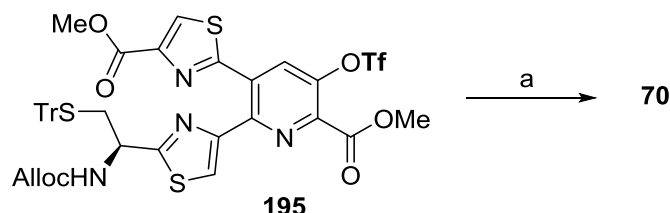
Schema 4.5: Regioselektive Verseifung des Bisthiazolylpyridins **96** und mechanistische Hypothese nach Lu; L = Ligand.^[37]

Ausgehend von dieser Vermutung konnte Lu auch eine regioselektive Hydrolyse, Umesterung sowie Aminolyse des Triesters **97** demonstrieren (Schema 4.6).



Schema 4.6: Regioselektive Umfunktionalisierungen des Triesters **97** nach Lu. Bedingungen: a) 5 mol% $\text{Sc}(\text{OTf})_3$, pH 8.5, 1,4-Dioxan/ H_2O , 60 °C, 9 h, 98%. b) Allylalkohol, 5 mol% $\text{Sc}(\text{OTf})_3$, kat. H_2O , 60° C, 18 h, 90%. c) Benzylamin (2 Äq.), 5mol% $\text{Sc}(\text{OTf})_3$, 1,4-Dioxan, RT, 18 h, 99%.^[37]

Sowohl eine Röntgenkristallstruktur des Allylesters **193**^[37] als auch Untersuchungen mit isotoopenmarkierten Derivaten durch Daniel Krahn im Rahmen seiner Diplomarbeit, bestätigten die Regioselektivität der Transformationen.^[241] Dabei beobachtete Krahn auch, dass die Zugabe des $\text{Sc}(\text{OTf})_3$ Katalysators den Umsatz zwar beschleunigte (93% nach 6 h), jedoch keine Auswirkungen auf die Regioselektivität der Verseifung von **97** nach **192** hatte (20% nach 6 h ohne $\text{Sc}(\text{OTf})_3$).^[241] Der Einfluss des Sc-Katalysators blieb auch im Hinblick auf das folgende Ergebnis von Lu fraglich (Schema 4.7).



Schema 4.7: Umsetzung des Triflats **195** mit $n\text{-Bu}_4\text{OH}$. Bedingungen: a) $n\text{-Bu}_4\text{OH}$ (40 %ig in H_2O , 4 Äq.), 1,4-Dioxan, RT, 40 min, 50%.^[37]

Die Umsetzung des Triflats **195** mit vier Äquivalenten $n\text{-Bu}_4\text{OH}$ lieferte selektiv die entschützte 3-Hydroxypicolinsäure **70** nach kurzer Reaktionszeit, wenn auch mit geringer Ausbeute, bereits bei RT. Mit zwei Äquivalenten $n\text{-Bu}_4\text{OH}$ wurde hingegen selektiv nur das Triflat entfernt.^[37]

4.2 Fragestellung

Im Hinblick auf die oben dargestellten, uneinheitlichen Ergebnisse zur katalytischen Aktivität des $\text{Sc}(\text{OTf})_3$ in der Hydrolyse, Umesterung sowie Aminolyse von 3-Hydroxypicolin-

säureestern, sollte dessen Rolle genauer untersucht und die mechanistische Hypothese verfeinert werden.

4.3 Ergebnisse und Diskussion

4.3.1 Untersuchungen zur regioselektiven Hydrolyse

Eine Untersuchung der durch J.-Y. Lu entwickelten Methode zeigte, unter exakt kontrollierten Reaktionsbedingungen, keinen messbaren Einfluss des Sc-Salzes auf den Umsatz oder die Regioselektivität bei der Verseifung des Triesters **97** (Abbildung 4.1).

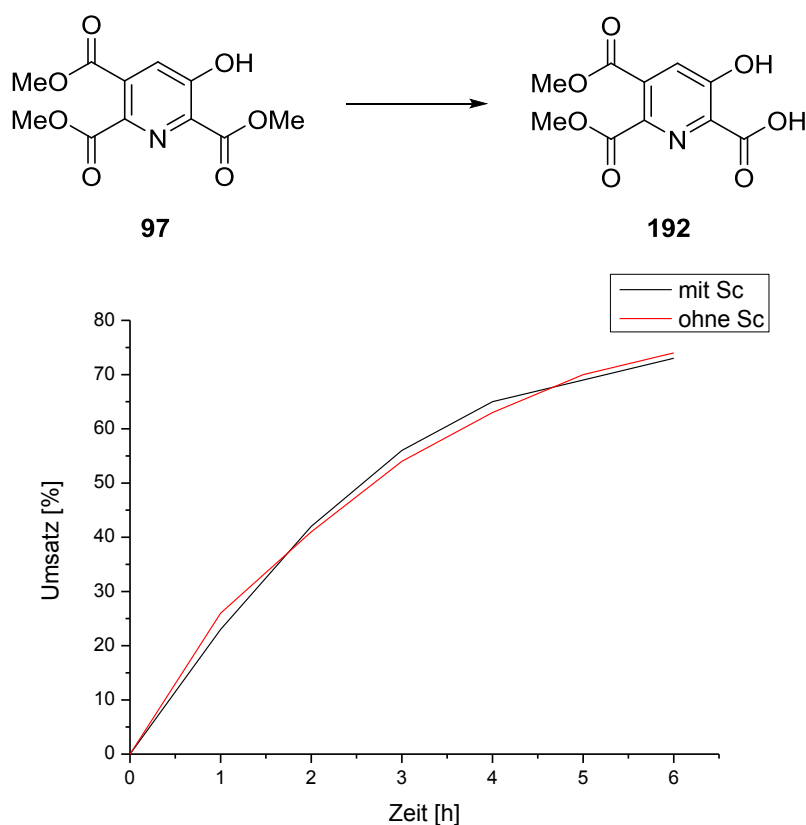
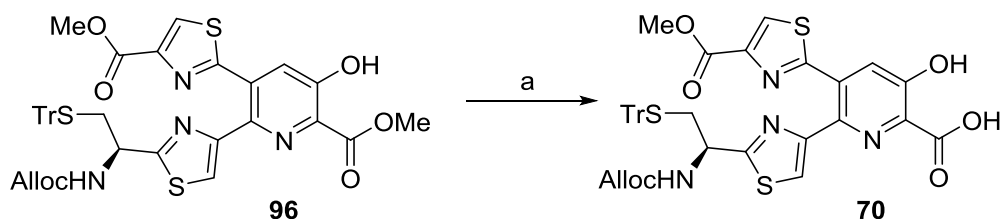


Abbildung 4.1: Graphische Darstellung des Umsatzes der Verseifung des Triesters **97** zur Säure **192** im zeitlichen Verlauf mit $\text{Sc}(\text{OTf})_3$ (schwarz) und ohne (rot). Die Kontrolle des Umsatzes erfolgte durch HPLC (C18, MeCN/ H_2O , Detektion bei 254 nm).

Die von Krahn beobachtete Steigerung des Umsatzes in Anwesenheit des Sc-Salzes konnte nicht bestätigt werden.^[241] Sowohl für 3-Hydroxypicolinsäuremethylester als auch für das Bisthiazolylpyridin **96** wurden nahezu identische Ergebnisse erhalten. Diese Beobachtungen legen einen anderen Mechanismus für diese regioselektive Verseifung nahe, an dem das Sc-

Salz nicht beteiligt ist. So konnte für die Umsetzung des Bisthiazolypyridins **96** mit einer definierten Menge NaHCO_3 eine sehr gute Ausbeute erzielt werden (Schema 4.8).

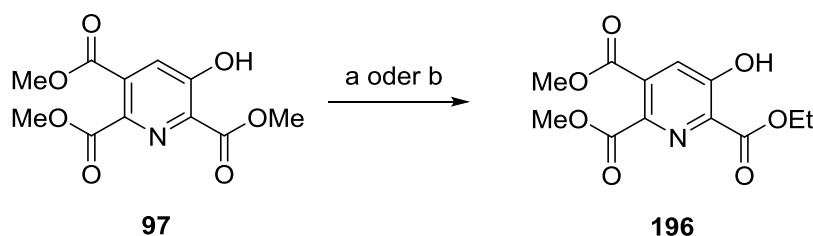


Schema 4.8: Regioselective Hydrolyse des Bisthiazolypyridins **96**. Bedingungen: a) NaHCO_3 (4 Äq.), 1,4-Dioxan/ H_2O = 2:1, 60 °C, 8 h, 95% (Rohprodukt).

Es zeigte sich jedoch, dass die Picolinsäure **70** gegenüber einer Chromatographie an SiO_2 nicht stabil war. Dabei wurde mehrfach eine Rotfärbung der Substanz beobachtet, die womöglich von einer Komplexierung der im Kieselgel befindlichen Fe^{III} -Verunreinigungen stammen könnte.^[241,242] Die Bildung von stabilen Fe^{III} -Komplexen ist für Salicylsäure bekannt und wurde als Nachweis verwendet. Dabei tritt eine Violettfärbung einer Fe^{III} -Lösung in Gegenwart von Salicylsäure auf.^[243]

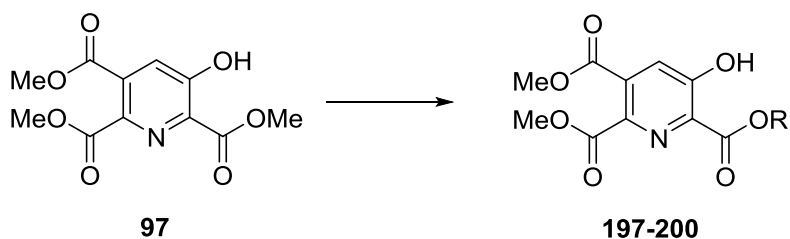
4.3.2 Untersuchungen zur regioselectiven Umesterung

Die durch J.-Y. Lu beschriebene regioselective Umesterung des Triesters **97** bedurfte, im Gegensatz zur Verseifung, keiner Base. Eine entsprechende Umesterung mit Ethanol in Abwesenheit von $\text{Sc}(\text{OTf})_3$ zeigte nur einen geringen Umsatz (Schema 4.9). Mit katalytischen Mengen EtNiPr_2 wurde jedoch eine regioselective quantitative Ausbeute an Ethylester **196** erhalten. Unter Zugabe von Säuren (AcOH , TCE, TFA) wurde kein Umsatz festgestellt.



Schema 4.9: Versuche zur Umesterung des Triesters **97**. Bedingungen: a) EtOH , kat. H_2O , 60 °C, 18 h, Umsatz ca. 30%. b) EtNiPr_2 (10 mol%), EtOH , 60 °C, 18 h, quant.

Die Bandbreites dieser Basen-vermittelten Umesterung wurde durch Versuche mit weiteren Alkoholen untersucht (Tabelle 4.1).

Tabelle 4.1: Regioselektive Umesterung des 3-Hydroxypicolinsäureesters **97**.

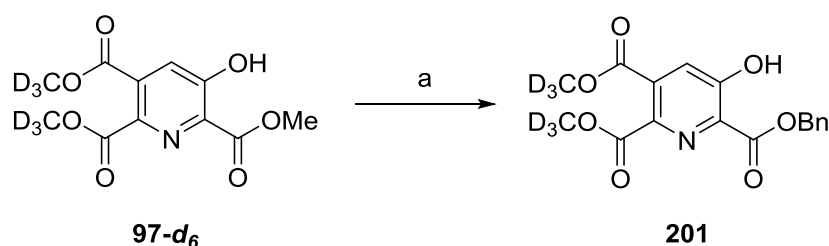
	R	Ausbeute
a	Allyl	98%
b	<i>i</i> Pr	95% ^a
c	2-Hydroxyethyl	84%
d	Benzyl	78%
e	<i>p</i> -Methoxybenzyl	Spuren ^b
f	<i>o</i> -Nitrobenzyl	kein Umsatz ^b
g	<i>t</i> Bu	kein Umsatz
h	Ph	kein Umsatz ^b
i	<i>D</i> -Glucose	kein Umsatz ^c

[a] Durchgeführt bei 85 °C; [b] ROH/1,4-Dioxan = 1:1;

[c] *D*-Glucose (2 Äq.), 1,4-Dioxan/H₂O = 1:1.

Bei der Umesterung mit Allylalkohol und *iso*-Propanol wurden sehr gute Ausbeuten erreicht (Einträge a (**197**) und b (**198**)). Die Umsetzung mit Glykol lieferte den Monoester **199** in guter Ausbeute, ohne Bildung von Dimeren mit der zweiten OH-Gruppe des Glykols (c). Bei Versuchen mit benzyllischen Alkoholen (d-e) konnte nur der Benzylester **200** mit verminderter Effizienz erhalten werden. Phenol und *tert*-Butanol lieferten auch bei erhöhter Temperatur (100 °C, Druckrohr) nicht die gewünschten Umesterungsprodukte (Einträge g-h). Dabei wurde, neben zurückgewonnenem Startmaterial, nur die Bildung des Hydrolyseprodukts **192** beobachtet. Mit *D*-Glucose wurde ebenfalls kein Umsatz beobachtet und somit die Einschränkungen dieser Methode deutlich (Eintrag i). Somit ist die Anwendbarkeit dieser Methode auf sehr polare Alkohole mit geringem aliphatischem Anteil anwendbar, die in der Lage sind, den 3-Hydroxypicolinsäureester in Lösung zu bringen und die nur in geringem Ausmaß sterisch gehindert sind.

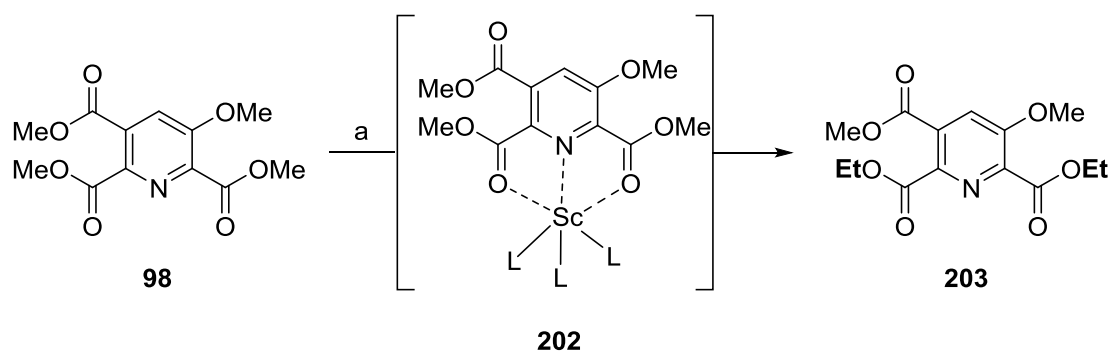
Um die Regioselektivität der Basen-katalysierten Umesterung zu bestätigen wurde der Bistri-deuteromethylester **97-*d*₆**^[241] mit Benzylalkohol umgesetzt (Schema 4.10).



Schema 4.10: Regioselektive Umesterung des Bis-Trideuteriomethylesters **97-*d*₆**. Bedingungen: a) EtNiPr₂ (10 mol%), BnOH, 60 °C, 18 h, 84%.

Im ¹H-NMR-Spektrum des erhaltenen Produkts konnte kein Signal einer Methyl-Gruppe beobachtet werden. Die zwei Trideuteriomethylgruppen waren jedoch klar im ¹³C-NMR-Spektrum nachweisbar und auch HRMS-Spektren bestätigten die Summenformel des Benzylesters **201**. Hieraus lässt sich schließen, dass die sechs D-Atome im Produkt vorhanden sein mussten und selektiv der an der phenolischen OH-Gruppe benachbarte Methylester umgesetzt wurde.

Interessanterweise lieferte die Reaktion des Methylethers **98**^[241] mit Sc(OTf)₃ den 2,6-Diethylester **203** in quantitativer Ausbeute (Schema 4.11).

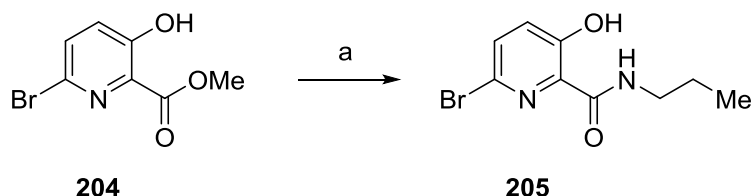


Schema 4.11: 2,6-selektive Umesterung des Methylethers **98** und mechanistische Hypothese. Bedingungen: a) Sc(OTf)₃ (20 mol%), EtOH, kat. H₂O, 60 °C, 18 h, quant.; L = Ligand.

Die geänderte Selektivität deutet darauf hin, dass eine Beteiligung der phenolischen OH-Gruppe in der Lewis-Säure-katalysierten Umesterung des 3-Hydroxypyridins **97** (Schema 4.6) vorliegt. Im Fall des Ethers **98** wurden womöglich durch eine tridentate Chelatisierung des Metall-Kations die beiden Estergruppen in den Positionen 2 und 6 aktiviert (**202**).

4.3.3 Untersuchungen zur regioselektiven Aminolyse

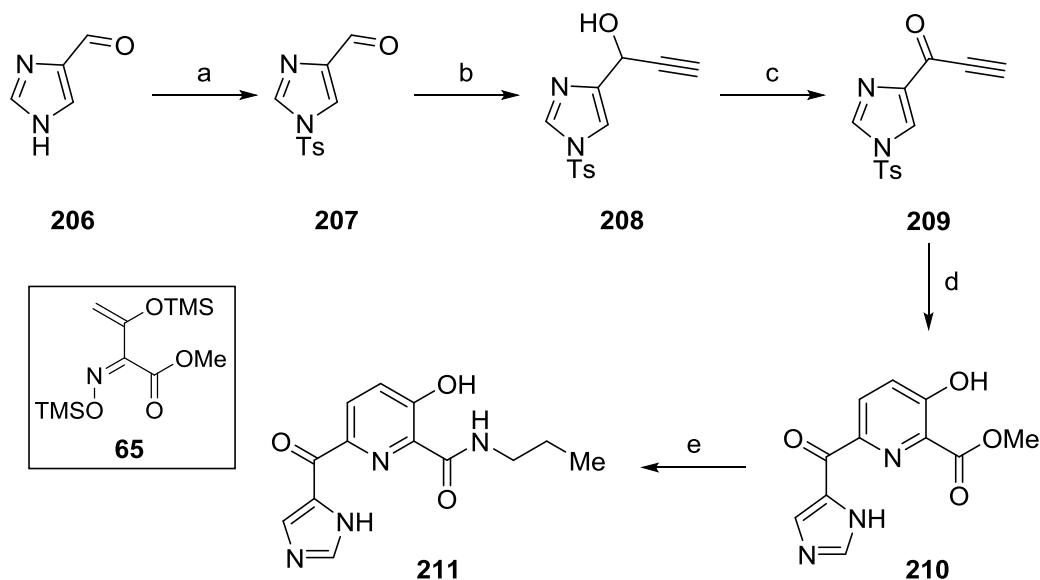
Die Umsetzung des Brompyridins **204** mit zwei Äquivalenten *n*-Propylamin lieferte das entsprechende Amid **205** in guter Ausbeute, auch in Abwesenheit von Sc(OTf)₃ (Schema 4.12).



Schema 4.12: Aminolyse des Brompyridins **204**. Bedingungen: a) *n*-Propylamin (2 Äq.), 1,4-Dioxan, RT, 18 h, 68%; 66% (zzgl. 10 mol% EtNiPr₂).

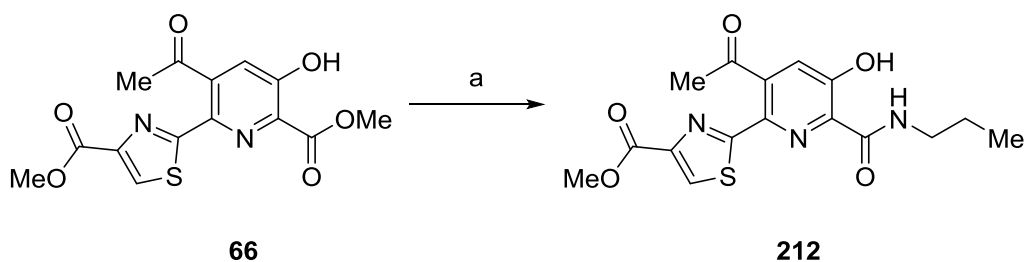
Eine Zugabe katalytischer Mengen an EtNiPr_2 führte jedoch zu keiner erhöhten Ausbeute an Amid **205**.

Um die Anwendbarkeit der Methode zu untersuchen, wurde das Pyridin **210** mit einer hetero-Diels–Alder-Reaktion synthetisiert und mit *n*-Propylamin umgesetzt (Schema 4.13).^[163]



Schema 4.13: Synthese des Pyridins **211** via hetero-Diels–Alder-Chemie und anschließende Aminolyse. Bedingungen: a) TsCl, Et₃N, 1,4-Dioxan, THF, RT, 18 h, 96%. b) Ethynylmagnesiumbromid, THF, -20 °C → RT, 18 h, 84%. c) Dess–Martin-Periodinan, NaHCO₃, CH₂Cl₂, RT, 1.5 h, 91%. d) **65**, Mesitylen, 115 °C, 15 h, 50%. e) *n*-Propylamin, 1,4-Dioxan, 60 °C, 5.5 h, 72%.

Für die Synthese des Pyridins **210** wurde zuerst das Imidazol **206** mit einer guten Ausbeute von 96% als Sulfonsäureamid geschützt. Die anschließende Umsetzung der Aldehyd-Funktion mit Ethynylmagnesiumbromid lieferte den Propargylalkohol **208** mit 84% Ausbeute. Der Propargylalkohol **208** wurde danach mit Dess–Martin-Periodinan zum Keton **209** oxidiert (91%). Die Umsetzung des Alkynylketons **209** mit dem 1-Azabutadien **65** in einer hetero-Diels–Alder-Reaktion ergab regioselektiv das gewünschte 3-Hydroxypyridin **210** in akzeptabler Ausbeute.^[163] Dabei zeigte sich, dass die Tosylgruppe unter den Reaktionsbedingungen nicht stabil war. Die anschließende Aminolyse des Methylesters **210** mit *n*-Propylamin lieferte das Amid **211** in guter Ausbeute ohne eine nennenswerte Imin-Bildung durch die Keto-Gruppe, auch bei erhöhter Temperatur. Dies konnte ebenfalls mit dem aus der Nosiheptid-Totalsynthese abgeleiteten 3-Hydroxypyridin **66** demonstriert werden (Schema 4.14). Dabei wurde das Amid **212** mit einer Ausbeute von 73% erhalten.

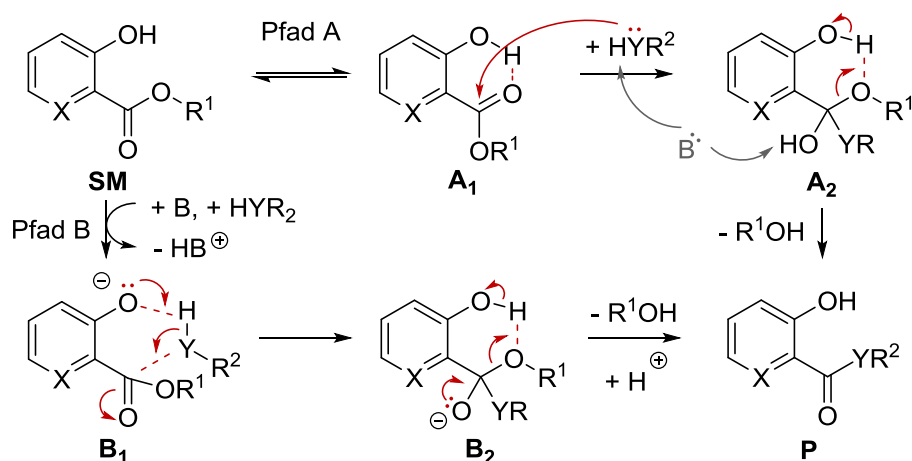


Schema 4.14: Aminolyse des 3-Hydroxypyridins **66**. Bedingungen: a) *n*-Propylamin, 1,4-Dioxan, 60 °C, 5.5 h, 73%.

4.3.4 Mechanistische Überlegungen

Bereits 1907 berichteten Goldschmidt und Scholz über eine Beschleunigung der Verseifung von Salicylsäuremethylester durch die freie phenolische OH-Gruppe.^[244] In späteren Arbeiten konnte dies für die Umesterung und Aminolyse von ungeschützten Salicylsäureestern ebenfalls gezeigt werden.^[245-249] Dabei wurden eine pH-abhängige Beteiligung der benachbarten OH-Gruppe am geschwindigkeitsbestimmenden Schritt bestätigt und mögliche Mechanismen durch kinetische Untersuchungen untermauert. Anwendung fand diese, für Katalysen prototypische Modellreaktion, jedoch erst in den vergangenen 15 Jahren.^[250-254]

In frühen Berichten wurde für die Umsetzung von Salicylsäureestern in **apolaren** Medien eine intramolekulare Katalyse des Protons im nicht ionisierten Phenol **A₁** postuliert (Schema 4.15, *Pfad A*).^[247] Alternativ wurde für Transformationen in **polar, protischen** Lösungsmitteln die intramolekulare Assistenz des gebildeten Phenolats **B₁** vorgeschlagen (*Pfad B*).^[248,249]



Schema 4.15: Mögliche intramolekulare Assistenz während der Transformation von Salicylsäure- bzw. 3-Hydroxypicolinsäureestern (vereinfacht); **B** = externe Base, **SM** = Startmaterial, **P** = Produkt, X = CH, N; Y = O, NH.

Während 3-Hydroxypyridin (pK_a 8.7)^[255] ein wenig saurer als Salicylsäuremethylester (pK_a 9.8)^[256] ist, so liegt dies im Bereich des pH-Werts des in der Hydrolyse verwendeten Mediums (Kap. 4.1.2). Es liegt somit nahe, dass die hier untersuchten 3-Hydroxypicolinsäureester ebenfalls zu einem phenolischen Anion **B₁** deprotoniert werden könnten und eine ähnliche Aktivierung stattfindet. Das phenolische Anion könnte dabei während des nucleophilen Angriffs (**B₁**) als intramolekulare Base dienen und anschließend durch Protonenübertragung den Zerfall des tetraedrischen Intermediats **B₂** beschleunigen. Die bei einigen Substraten beobachtete Gelbfärbung während der Hydrolyse mit NaHCO_3 deutet auf deren Ionisierung und den anionischen Pfad B hin. Da eine säurekatalysierte Umesterung nicht möglich war (s. oben), verlaufen die Umesterung sowie die Hydrolyse wahrscheinlich nicht über den *Pfad A*. Jedoch könnte auch der neutrale *Pfad A* von der Unterstützung einer externen Base in der Deprotonierung des Nucleophils (**A₁**) oder in der Beschleunigung des potentiell geschwindigkeitsbestimmenden Zerfalls des neutralen tetraedrischen Intermediats **A₂** profitieren.^[257] Dieser Reaktionspfad kann daher für die, unter aprotischen Bedingungen stattfindende Aminolyse, derzeit nicht ausgeschlossen werden. In jedem Fall profitieren beide Reaktionspfade von einer freien phenolischen OH-Gruppe in *ortho*-Position als aktivierende Nachbargruppe, die die Regioselektivität der Transformation ermöglicht.

4.4 Fazit

Es konnte gezeigt werden, dass sowohl die regioselektive Hydrolyse, als auch Umesterung und Aminolyse von 3-Hydroxypicolinsäureestern wahrscheinlich über eine dirigierend wirkende, intramolekulare Assistenz der in *ortho*-Stellung befindlichen OH-Gruppe vermittelt werden. Dabei konnte eine Analogie zu den entsprechenden, und bereits gut untersuchten, Umsetzungen von Salicylsäureestern hergestellt und mögliche mechanistische Reaktionspfade postuliert werden. Diese Transformationen eröffnen neue Möglichkeiten sowohl für die Synthese polyfunktionaler Moleküle in der Medizinalchemie als auch für den Zugang zu neuartigen Pyridin-Donor-Liganden. In dieser Arbeit ermöglichte sie bereits die selektive Funktionalisierung des Nosiheptidkerns (Kap. 3.5).

5 Synthese substituierter 3-Hydroxypicolinsäuren

5.1 Einleitung

Im Jahre 1953 berichteten Maeda *et al.* über die Entdeckung einer Substanz mit signifikanter antimykobakterieller Aktivität, die aus einer Bodenprobe aus Tokio isoliert wurde.^[180,181] Die Struktur und absolute Konfiguration des als Pyridomycin (Abbildung 5.1, **99**) bezeichneten Naturstoffs wurde jedoch erst 15 Jahre später durch Röntgenkristallstrukturanalyse und chemischen Abbau ermittelt.^[182,258]

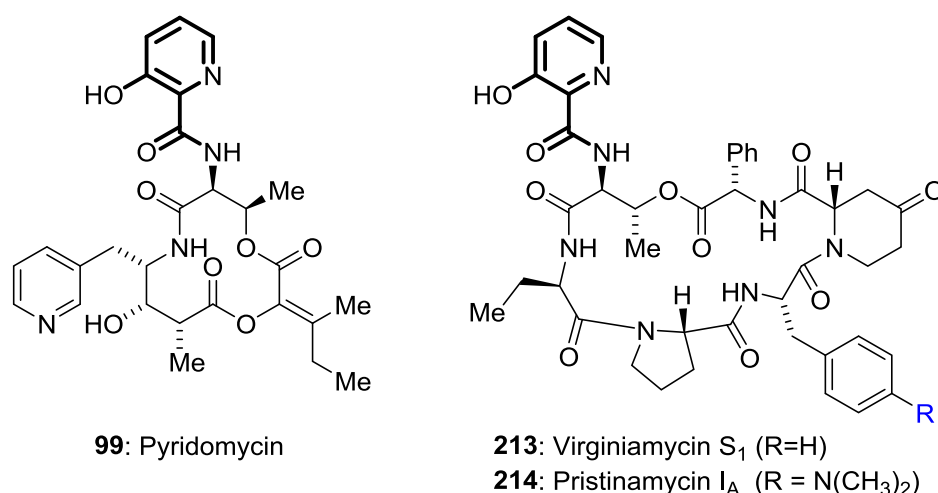


Abbildung 5.1: Strukturen von Pyridomycin und der Gruppe B Streptogramine (rechts) mit hervorgehobener 3-Hydroxypicolinsäureeinheit.

Pyridomycin ist ein makrocyclisches Depsipeptid, dessen 12-gliedriger Makrocyclus einen Ester, einen Enolester sowie ein Amid enthält. Des Weiteren weist es fünf stereogene Zentren auf, von denen drei direkt benachbart sind. Neben einem über eine Methylengruppe verknüpften Pyridinring enthält Pyridomycin als charakteristisches Strukturmerkmal einen exocyclisch am *L*-Thr-Stickstoff angebrachten 3-Hydroxypicolinsäurerest (hervorgehoben). Diese ungewöhnliche Einheit findet sich auch bei den Streptogramin-Antibiotika der Gruppe B (Abbildung 5.1, rechts),^[259] ansonsten ist dieses Strukturmotiv sehr selten.

Die Biosynthese von Pyridomycin verläuft wahrscheinlich über die Kombination einer Polyketidsynthetase mit einer nichtribosomalen Peptidsynthetase.^[260] Die erste Totalsynthese von Pyridomycin wurde 1989 von Kinoshita *et al.* beschrieben.^[261] Die stereoselektive Darstellung der exocyclischen (*Z*)-*sec*-Butyriden-Einheit erwies sich dabei als eine besondere Herausforderung. Den Autoren gelang der Aufbau durch Einführung der Methylgruppe der Doppelbindung durch 1,4-Addition mit (Me₂Cu)Li an einen Enol-Phosphat-Ester.^[261]

5.1.1 Biologische Aktivität

Pyridomycin zeigt eine hohe Spezifität gegenüber Bakterien der Gattung *Mycobacterium*. Für das humanpathogene *M. tuberculosis* wurde eine minimale Hemm-Konzentration von 0.39 µg/mL bestimmt.^[262] Interessanterweise deuten zusätzliche Ergebnisse auf keine vorhandene Aktivität gegenüber anderen Gram-positiven Bakteriengattungen hin. Die biologische Zielstruktur wurde 2012 durch die Gruppe von Cole mittels Untersuchungen an resistenten Mutanten aufgeklärt.^[262] Dabei konnten die Autoren zeigen, dass Pyridomycin kompetitiv an der NADH-abhängigen Enoyl-Acyl-Carrier-Protein-Reduktase InhA bindet und somit die Synthese von Mykolsäuren stört. Diese sind wesentlicher Bestandteil der Zellwand von Mykobakterien.^[263] Bei einer Überlagerung der Strukturen des InhA-Pyridomycin-Komplexes mit der des InhA-Substrat-NADH-Komplexes (Abbildung 5.2) wird ersichtlich, dass Pyridomycin (gelb) sowohl in der Bindungstasche des Substrats (Fettsäure, blau) als auch in der des Coenzym (NADH, rot) bindet.^[264]

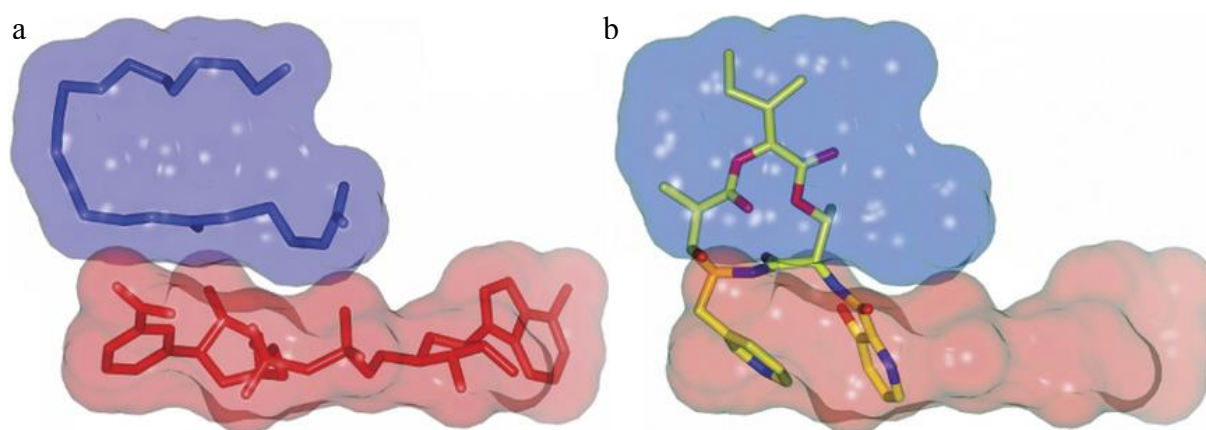
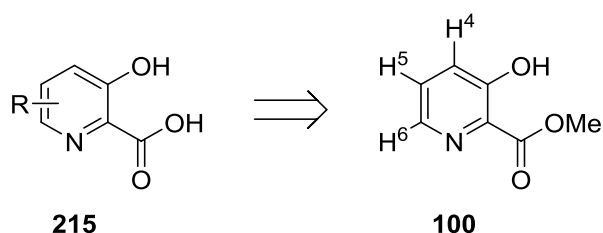


Abbildung 5.2: Vergleich der Bindungstaschen von Substrat und Coenzym mit Pyridomycin in InhA. a) Darstellung der Oberflächen von NADH (rotes Molekül und Oberfläche) und *trans*-2-Hexadecanoyl-*N*-acetylcysteaminthioester (blaues Molekül und Oberfläche). b) Eine Überlagerung mit Pyridomycin (gelb) zeigt, dass der Inhibitor in beiden Bindungstaschen bindet. Adaptiert nach Cole *et al.*^[264]

Damit ist Pyridomycin mit seinem einzigartigen Bindungsmodus, das einzige Beispiel für einen Inhibitor, der effektiv die NADH-Bindung blockiert, jedoch kein NADH-Mimetikum ist.^[264] Trotz seiner hohen *in vitro*-Aktivität zeigte die Substanz in Tiermodellen keine Aktivität, wofür die schlechten pharmakokinetischen Eigenschaften der Substanz verantwortlich gemacht wurden.^[265] Ein wesentliches Motiv der Forschung im Feld ist daher eine Verbesserung dieser Eigenschaften durch Semisynthese.

5.2 Syntheseziel

Für Untersuchungen zu Struktur-Aktivitäts-Beziehungen (SAR-Studien), die in Zusammenarbeit mit Prof. Dr. K.-H. Altmann von der ETH Zürich bearbeitet wurden, sollten substituierte 3-Hydroxypicolinsäuren (**215**) synthetisiert werden, um semisynthetische Derivate von Pyridomycin erhalten zu können. Ausgehend von 3-Hydroxypicolinsäuremethylester (**100**) sollte jede freie Position des Aromaten (H⁴ bis H⁶) selektiv adressiert werden (Schema 5.1).



Schema 5.1: Substituierte 3-Hydroxypicolinsäuren als Syntheseziel, ausgehend von 3-Hydroxypicolinsäuremethylester (**100**).

Das Anbringen der 3-Hydroxypicolinsäuren am Pyridomycin-Grundkörper und die anschließende Testierung der Naturstoffderivate waren an der ETH Zürich vorgesehen, wo die Gruppe von Altmann eine Methode zum Austausch der Hydroxypicolinsäure entwickelt hat.^[266] Ausgehend von den so erhobenen SAR-Daten könnte eine gezielte Verbesserung der Eigenschaften angegangen werden.

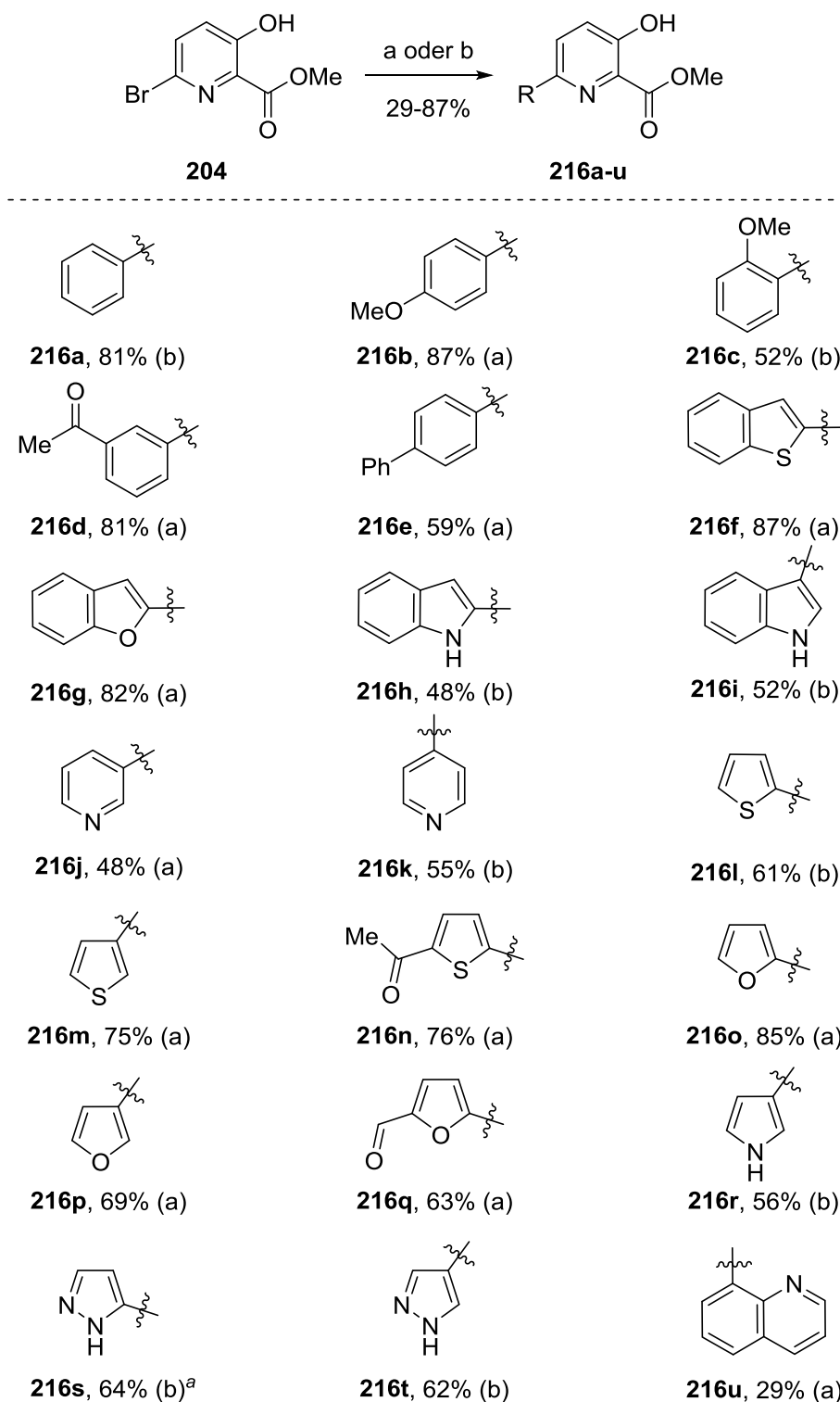
5.3 Substitution in Position 6

5.3.1 Synthese via Palladium-katalysierter Kreuzkupplungen

Literaturbekannt war 6-Brom-3-hydroxypicolinsäuremethylester (**204**).^[267] Aus dieser Verbindung wurden mit einer Suzuki–Miyaura-Reaktion die in Schema 5.2 gezeigten 3-Hydroxypicolinsäuremethylester-Derivate dargestellt. Als Kupplungspartner dienten die entsprechenden (hetero)aromatischen Boronsäuren bzw. deren Pinakolester, die mit wasserfreiem CsF aktiviert wurden. Pd(PPh₃)₄ wurde dabei als Katalysator eingesetzt. Die Durchführung in einem Mikrowellenreaktor ermöglichte eine erhöhte Temperatur von 150 °C und eine Reaktionszeit von nur 20 min. Das Schützen der phenolischen OH-Gruppe war dabei nicht nötig. Die Ausbeuten lagen zwischen 29% und 87%. Als Nebenreaktion wurde die

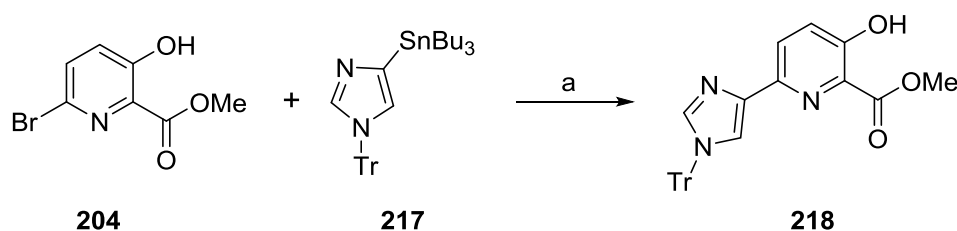
Verseifung des Methylesters beobachtet, die jedoch durch strikt wasserfreie Reaktionsbedingungen minimiert werden konnte.

Für die SAR-Untersuchungen wurden vornehmlich heteroaromatische Reste eingeführt. Neben (un)substituierten Phenylresten (a-e) konnten auch benzannelierte Heterocyclen (f-i, u) gekoppelt werden. Als 6-Ring Heteroaromat wurde Pyridyl in 3'- und 4'-Position angebracht (j, k). Weiterhin wurden mit (un)substituierten Thienyl- (l-n), Furanyl- (o-q), Pyrrolyl- (r) und Pyrazolylresten (s, t) überwiegend 5-Ring Heterocyclen eingeführt. Das Vorhandensein von Acyl- (d, n) oder Formyl-Substituenten (q) im Heteroaromaten stellte kein Hindernis dar. Im Fall des 5-Pyrrolyl-Substituenten (s) wurde die Suzuki-Miyaura-Kupplung mit dem *N*-THP-geschützten Boronsäureester^[268] durchgeführt. Das erhaltene Produkt ließ sich erst nach saurer Abspaltung der THP-Schutzgruppe effektiv reinigen.



Schema 5.2: Synthese 6-substituierter 3-Hydroxypicolinsäuremethylester via Suzuki–Miyaura-Kreuzkupplung. Bedingungen: (Het)aryl-B(OH)₂ (a) o. (Het)aryl-Bpin (b), CsF (trocken), Pd(PPh₃)₄, MeOH, DME (!), 20 min, 150 °C, Mikrowellenreaktor. ^aSuzuki-Kupplung mit 1-(Tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-pyrazol-5-boronsäurepinakolester^[268], Ausbeute nach Abspaltung der THP-Schutzgruppe mit HCl (1.25 M in EtOH).

Die Einführung eines Imidazol-4-yl-Substituenten sollte in einer Stille-Kupplung mit dem literaturbekannten Zinnorganyl **217**^[269] erfolgen (Schema 5.3).

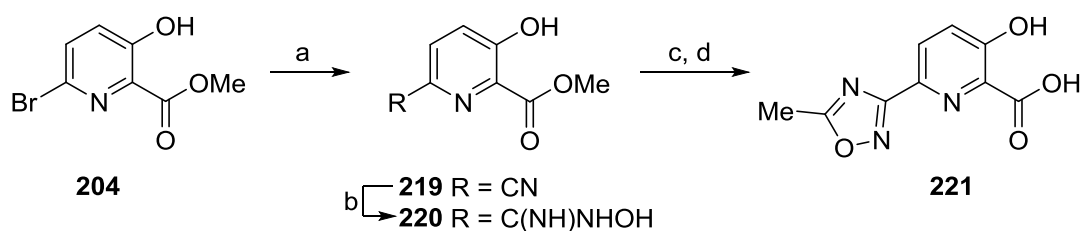


Schema 5.3: Stille-Kupplung mit Zinnorganyl **217**. Bedingungen: a) $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, Toluol, Rückfluss, 18 h, 75%.

Das gewünschte Kupplungsprodukt **218** konnte in einer Ausbeute von 75% erhalten werden. Dabei war eine mehrmalige Reinigung durch Säulenchromatographie nötig, da sich die in der Reaktion entstandenen Zinn-Nebenprodukte nur schwer abtrennen ließen. Aufgrund dieses Sachverhalts und der Giftigkeit von Zinnorganylen sollte vom Gebrauch einer Stille-Kupplung zur Darstellung substituierter 3-Hydroxypicolinate abgesehen werden.

5.3.2 Synthese via Kondensations- und Cycloadditionsreaktionen

Zwei weitere heterocyclische Substituenten wurden über mehrstufige Synthesen eingeführt. Der erste Schritt der Synthese eines 1,2,4-Oxadiazol-Substituenten war die Umsetzung des 6-Brompyridins **204** mit CuCN (Schema 5.4).



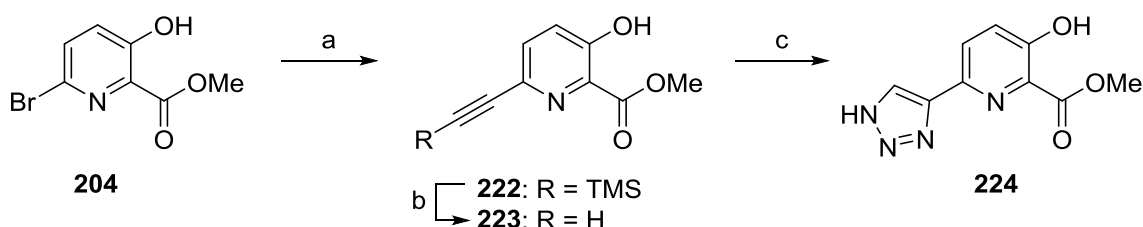
Schema 5.4: Synthese der 1,2,4-Oxadiazol-substituierten Picolinsäure **221**. Bedingungen: a) CuCN, DMF, 150 °C, 1 h, 70%. b) HONH_2Cl , NaHCO_3 , MeOH, 65 °C, 2 h, 85%. c) AcCl, Pyridin, 115 °C, 3 h. d) $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$, THF/ H_2O , RT, 20 h, 80% (ü. 2 Stufen).

Das Nitril **219** wurde dabei mit einer guten Ausbeute von 70% erhalten und anschließend mit Hydroxylamin und einer Ausbeute von 85% in das *N*-Hydroxyamidin **220** überführt. Dieses wurde mit einem Überschuss Acetylchlorid in Pyridin zu einem 1,2,4-Oxadiazol kondensiert.^[270] Bei dieser Umsetzung wurde eine *O*-Acylierung der 3-Hydroxyfunktion

beobachtet. Daher wurde das nach der Kondensation erhaltene Rohprodukt direkt mit LiOH umgesetzt und die Picolinsäure **221** mit einer Ausbeute von 80% über zwei Stufen erhalten.

Das Nitril **219** könnte auch zur Synthese weiterer heterocyclischer Substituenten, wie Imidazolen,^[271] 1,2,4-Triazolen,^[272] Tetrazolen^[273] oder Thiazolen,^[274] genutzt werden.^[275]

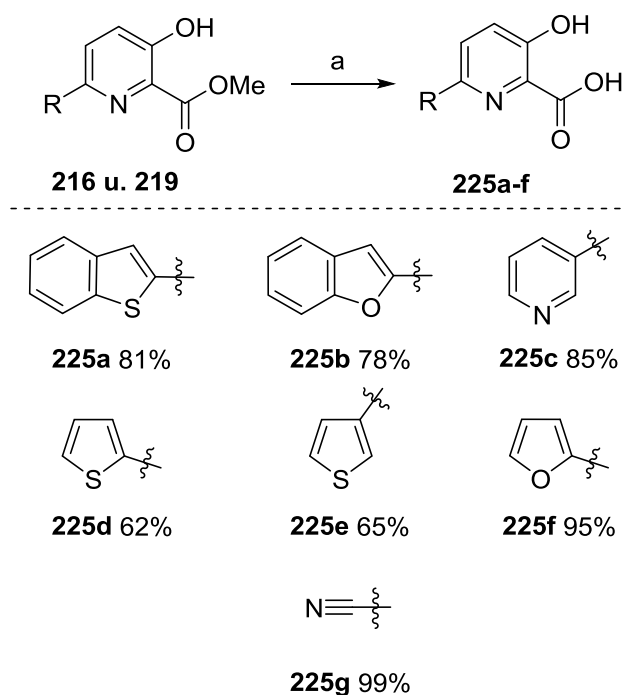
Die Einführung eines 1,2,3-Triazol-5-yl-Substituenten gelang über eine [3+2]-Cycloaddition (Schema 5.5). Dazu wurde das Bromid **204** in einer Sonogashira-Reaktion^[276] mit einer sehr guten Ausbeute von 95% in das TMS-geschützte Alkin **222** überführt. Nach Entfernen der TMS-Gruppe mit KF wurde das Alkin **223** in einer Cu(I)-assiierten Huisgen-[2+3]-Cycloaddition mit TMS-N₃ zum 1*H*-1,2,3-Triazol **224** umgesetzt.^[277]



Schema 5.5: Einführung des (1*H*-1,2,3-triazol-5-yl)-Substituenten. Bedingungen: a) TMS-Acetylen, Et₃N, CuI, Pd(PPh₃)₂Cl₂, RT, 24 h, 95%. b) KF, MeOH, THF, RT, 1.5 h, 86%. c) TMS-N₃, CuI, MeOH, DMF, 100 °C, 18 h, 64%.

5.3.3 Darstellung der Picolinsäuren

Eine Auswahl von Estern wurde anschließend über eine milde nachbargruppenassiierte Verseifung (Kap. 4) in die entsprechende Carbonsäure überführt (Schema 5.6)

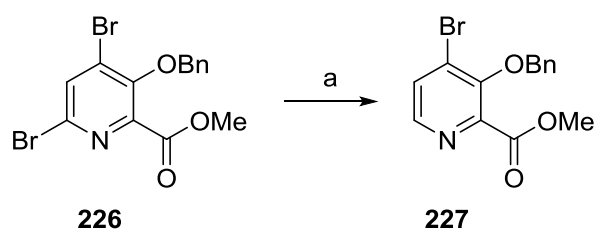


Schema 5.6: Verseifung ausgewählter Ester zu den entsprechenden Carbonsäuren. Bedingungen: a) KHCO_3 , 1,4-Dioxan/ H_2O , 60 °C, 18 h.

Die 3-Hydroxypicolinsäuren konnten in guten bis sehr guten Ausbeuten isoliert werden. Aufgrund der beobachteten Instabilität von 3-Hydroxypicolinsäuren gegenüber Kieselgel (Kap. 4), erfolgte eine Reinigung der Produkte zum Teil durch Umkristallisation.

5.4 Substitution in Position 4

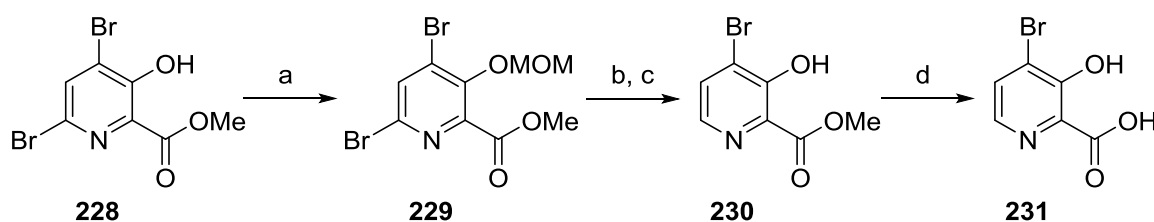
Eine Methode zur selektiven Hydrodehalogenierung des *O*-Benzyl geschützten Dibromids **226** war bereits von Renard *et al.* beschrieben worden (Schema 5.7).^[278]



Schema 5.7: Selektive Hydrodehalogenierung nach Renard *et al.* Bedingungen: a) HCO_2Na , $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, DMF, 80 °C, 20 h, 70%.^[278]

Als Hydrid-Quelle diente dabei Natriumformiat.^[279] Das erhaltene Monobromid **227** wurde durch die Autoren in weiteren Pd-katalysierten Reaktionen wie Suzuki–Miyaura, Buchwald–Hartwig-Aminierung^[280] und Sonogashira^[276] erfolgreich umgesetzt.^[278] Bei einem Versuch, diese Reaktion nachzuvollziehen, wurde eine Ausbeute von 45% an mono-bromierten Pyridin **227** erhalten. 3-Benzyl-geschützte 3-Hydroxypyridine lassen sich allerdings nur schlecht entschützen.

Zurückgreifend auf diese Ergebnisse wurde daher versucht, die Benzylgruppe durch die leichter spaltbare Methoxymethyl-Gruppe zu ersetzen (Schema 5.8).



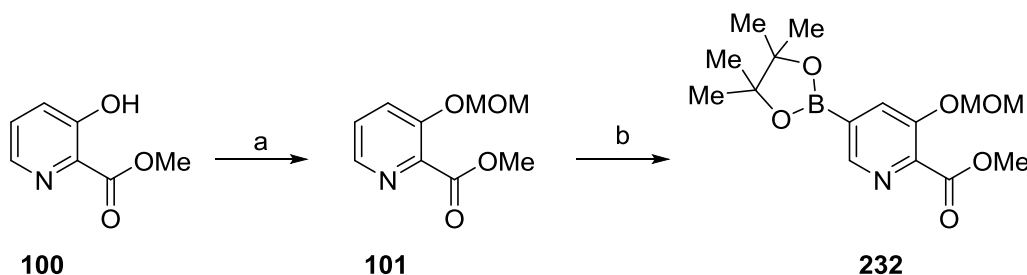
Schema 5.8: Synthese von 4-Brom-3-hydroxypicolinsäure (**231**). Bedingungen: a) MOMCl, Et₃NiPr₂, CH₂Cl₂, 0 °C → RT, 20 h, 87%. b) HCO₂Na, Pd(PPh₃)₄, DMF, 80 °C, 20 h. c) TFA, CH₂Cl₂, RT, 20 min, 22% (ü. 2 Stufen). d) LiOH·H₂O, THF/H₂O, RT, 24 h, 87%.

Nach Einführung der MOM-Gruppe (87%) wurde die Umsetzung des Dibromids **229** unter den publizierten Bedingungen zum Monobromid untersucht. Dabei zeigte sich jedoch eine hohe Labilität der MOM-Gruppe und es wurde ein komplexes Produktgemisch erhalten. Das gewünschte Monobromid konnte erst nach Entschützung der MOM-Gruppe in reiner Form mit einer Ausbeute von nur 22% über zwei Stufen isoliert werden. Versuche mit anderen Reagenzien zur selektiven Hydrodehalogenierung, wie Et₃SiH/Pd(PPh₃)₂Cl₂^[281] oder NaBH₄/TMEDA und verschiedenen Pd-Katalysatoren,^[282] zeigten niedrige Umsätze oder eine geringe Selektivität.

Aufgrund der unbefriedigenden Ausbeute von nur 22% an Monobromid **230** wurde dieser Ansatz nicht weiter verfolgt. Zur Überprüfung, ob ein Substituent in 4-Position bei SAR-Studien generell toleriert wird, wurde der erhaltene Methylester **230** zur Picolinsäure **231** umgesetzt.

5.5 Substitution in Position 5

Basierend auf Literaturbeispielen zur *meta*-selektiven Borylierung von Pyridinen^[283-287] mittels Ir-katalysierter C–H-Aktivierung^[288-290] wurde versucht, auf diese Weise auch die 5-Position in 3-Hydroxypicolinsäure selektiv zu substituieren (Schema 5.9).



Schema 5.9: Selektive Borylierung an Position 5 mittels C–H-Aktivierung. Bedingungen: a) MOMCl, $EtNiPr_2$, CH_2Cl_2 , $0\text{ }^\circ\text{C} \rightarrow \text{RT}$, 20 h, 98%. b) B_2pin_2 , $Ir(OMe)(1,5-COD)_2$, dtbpy, THF, $50\text{ }^\circ\text{C}$, 20 h.

Ausgehend vom Methylester **100** wurde die 3-Hydroxyfunktion mit der leicht spaltbaren MOM-Gruppe mit einer sehr guten Ausbeute von 98% geschützt. Die anschließende Reaktion mit Bispinacolatodiboran, einer Ir(I)-Quelle und 4,4'-Di-*tert*-butyl-2,2'-dipyridyl (dtbpy) als Liganden, zeigte in der GC-MS eine saubere Umsetzung zu einem mono-borylierten Produkt. Bei anschließender Säulenchromatographie an Kieselgel wurde jedoch eine hohe Instabilität des Boronsäureesters beobachtet.^[184] Ein ^1H -NMR-Spektrum des Produkts nach Chromatographie ist in Abbildung 5.3 gezeigt.

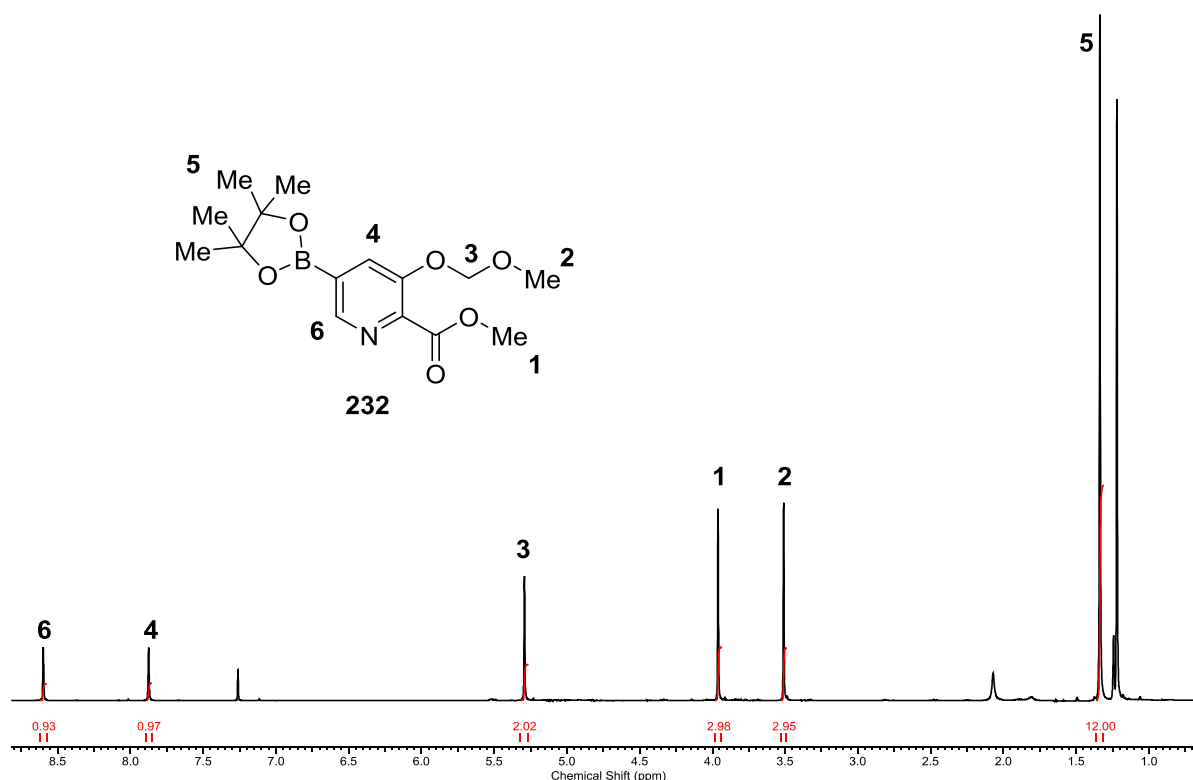
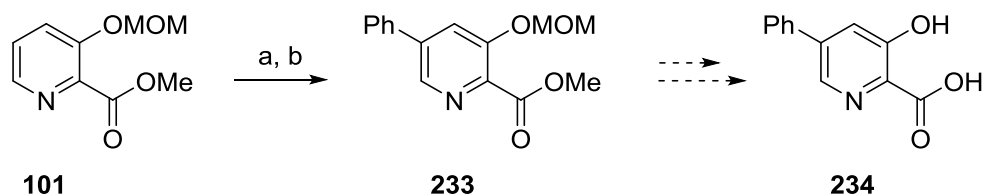


Abbildung 5.3: ^1H -NMR-Spektrum des borylierten Pyridins **232** nach Säulenchromatographie.

Im ^1H -NMR-Spektrum lassen sich alle Protonen des vorhergesagten Produkts eindeutig zuordnen. Die Singulets des Pyridin-Rings deuten darauf hin, dass die Protonen nicht benachbart sind und somit eine Substitution in Position 5 stattgefunden hat. Auch die Integrale der Signale stimmen mit den Erwartungen überein. Die Verunreinigung im aliphatischen Bereich ist Pinakol, das wahrscheinlich während der Chromatographie durch Umesterung des Boronsäureesters mit den OH-Gruppen des Silikagels freigesetzt wurde. Die Selektivität der C–H-Borylierung wurde durch Harwig *et al.* ausführlich untersucht.^[184] Sie basiert wahrscheinlich auf einer Kombination aus einem energetisch höherliegenden Reaktionspfad für die Borylierung in direkter Nachbarschaft zum N-Atom, in Relation zu Borylierungen an anderen Positionen sowie einer Instabilität der am basischen Stickstoff benachbarten borylierten Produkte. Im vorliegenden Anwendungsfall wird eine Borylierung in Position 4 wahrscheinlich aufgrund von sterischen Aspekten unterbunden.^[184]

Der Verlust an Boronsäureester konnte mittels schneller Filtration des Rohprodukts durch eine dünne Kieselgel-Schicht minimiert werden. Über eine anschließende Suzuki–Miyaura-Reaktion mit Iodbenzol wurde das 5-substituierte Pyridin **233** erhalten (Schema 5.10).



Schema 5.10: Synthese des 5-Phenyl-substituierten Pyridins **233**. Bedingungen: a) B_2pin_2 , $Ir(OMe)(1,5-COD)_2$, dtbpy, THF, 50 °C, 20 h. b) Iodobenzol, K_2CO_3 , $Pd(PPh_3)_4$, DMF, 50 °C, 23 h, 20% (ü. 2 Stufen).

Die Ausbeute an Pyridin **233** lag jedoch bei nur 20% über zwei Stufen und bedarf weiterer Optimierung. Dies könnte möglicherweise durch eine Eintopfreaktion realisiert werden.^[184] Die weitere Umsetzung zur 3-Hydroxypicolinsäure **234** wurde nicht durchgeführt, sollte aber in zwei einfachen Schritten möglich sein. Versuche den Boronsäureester mittels bekannter Methoden in eine OH-Gruppe^[291] oder ein Bromid^[284] zu überführen gelangen nicht. Ein Austausch der labilen MOM-Schutzgruppe sollte hierfür in Erwägung gezogen werden.

5.6 Fazit

Für eine Kooperation mit Prof. Dr. K.-H. Altmann wurden unterschiedlich substituierte 3-Hydroxypicolinsäurederivate dargestellt. Es gelang, ausgehend von 3-Hydroxypicolinsäuremethylester mittels Bromierung, Hydrodehalogenierung sowie Borylierung *via* C–H-Aktivierung, selektiv jeweils eine der freien aromatischen Positionen am Ring zu substituieren. Anschließende Reaktionen erlaubten die Einführung (hetero)aromatischer Substituenten. Der Schwerpunkt lag auf 6-substituierten 3-Hydroxypicolinsäuren, da diese einfach und ohne aufwendige Schutzgruppenchemie darstellbar sind. Eine Ausweitung der Arbeit auf weitere 4- und 5- substituierte Derivate sollte nach dem Erhalt erster SAR-Daten erfolgen.

Darüber hinaus könnte die hier gezeigte selektive Manipulation der aromatischen Positionen des 3-Hydroxypyridin-Grundkörpers ein Ansatzpunkt für eine neuartige Synthese des 3-Hydroxypyridin-Kerns der in Kapitel 1.3 gezeigten Thiopeptidantibiotika der Klasse E sein.^[292]

6 Synthese tetradentater Biscarboxamid-Liganden

6.1 Einleitung

Die Entdeckung der endogenen Freisetzung von NO und CO und der damit einhergehenden positiven Auswirkungen auf Zellen und Organismus hat zur Entwicklung von NO- und CO-freisetzenden Substanzen geführt.^[293-299] Therapeutisch werden derzeit jedoch nur NO-freisetzende Verbindungen wie Nitroglycerin (**235**) oder Natrium-Nitroprussid (**236**) zur Blutgefäßerweiterung und Blutdrucksenkung genutzt (Abbildung 6.1).^[300]

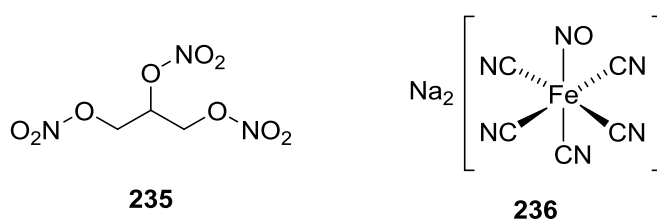


Abbildung 6.1: Nitroglycerin (**235**) und Natrium-Nitroprussid (**236**) als Beispiele für therapeutisch genutzte NO-freisetzende Verbindungen.

Ein Nachteil vieler NO- und CO-freisetzender Verbindungen ist jedoch, dass durch eine gleichmäßige Verteilung im Körper eine gezielte lokale Freisetzung in einem bestimmten Gewebe nicht oder nur sehr schwer möglich ist. In den vergangenen Jahren wurden daher verstärkt Metallkomplexe untersucht, die nach Bestrahlung mit Licht NO oder CO freisetzen.^[301] Durch Variation der Liganden am Metallzentrum könnten die photochemischen Eigenschaften beeinflusst und eine gezielte Freisetzung der Gasmoleküle bei entsprechenden Wellenlängen ermöglicht werden.^[301] Die Freisetzung der Gasmoleküle verläuft dabei in der Regel nach photochemischer Anregung des Metallzentrums über eine Ladungsübertragung vom Metall auf den Liganden, wodurch die Metall-Ligand-Bindung geschwächt wird.^[301]

Maßgebliche Arbeiten mit Nitrosyl-Ruthenium-Komplexen, die 1,2-Bis(pyridin-2-carboxamido)benzol-Liganden (H₂bpb, Abbildung 6.2) tragen, wurden von Mascharak *et al.* durchgeführt.^[301-304]

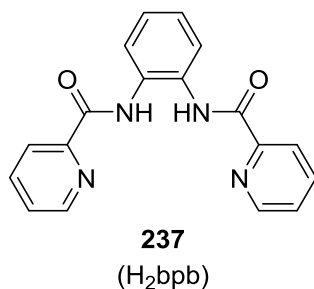


Abbildung 6.2: Strukturformel von 1,2-Bis(pyridin-2-carboxamido)benzen (**237**).

Dabei konnten durch Variation des Substitutionsmusters am Liganden sowohl die Quantenausbeuten erhöht als auch die Absorptionsmaxima der Komplexe in den Vis-NIR-Bereich verschoben werden.^[305,306] Dies ist im Hinblick auf eine medizinische Anwendung der Komplexe von Bedeutung, da hierbei Wellenlängen zwischen 400-950 nm bevorzugt werden, um durch UV-Strahlung verursachte Schäden am Gewebe zu vermindern. Das therapeutisch günstige Fenster liegt im nahen Infrarotbereich zwischen 650 nm und 950 nm, da zum einem in diesem Bereich das Licht sehr tief in das Gewebe eindringen kann und diese Wellenlängen zum anderen oberhalb des Absorptionsbereich vom Häm der Erythrozyten (400-620 nm) liegen.^[307]

6.2 Syntheseziel

Um den Einfluss von Substituenten am Picolinsäurerest auf die photochemischen Eigenschaften von Nitrosyl-Ruthenium-Komplexen mit 1,2-Bis(pyridin-2-carboxamido)-benzen-Liganden untersuchen zu können, sollten Liganden mit 3-Hydroxy- bzw. 3-Methoxy-Substituenten synthetisiert werden, die zudem optional ein Fluoratom in *o*-Position zum Pyridinstickstoff tragen sollten (Abbildung 6.3).

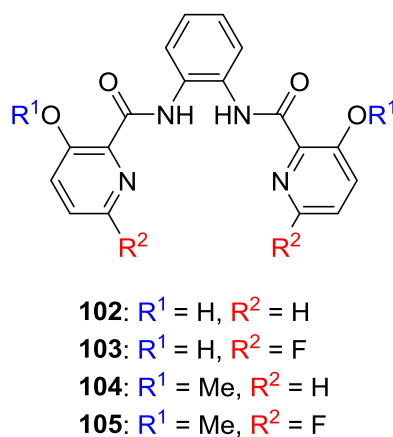
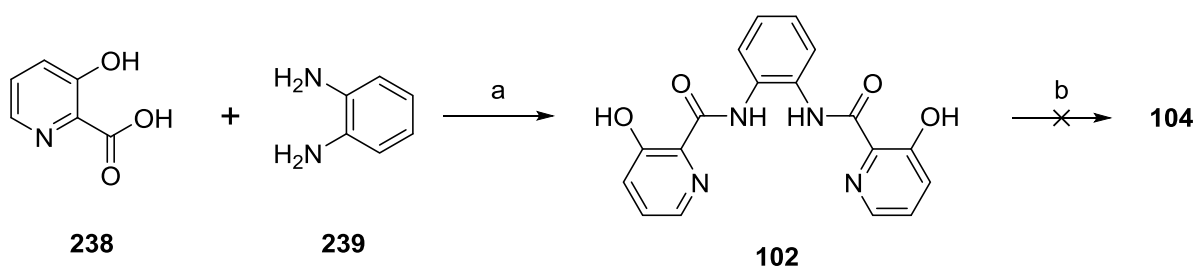


Abbildung 6.3: Strukturen der geplanten Biscarboxamid-Liganden.

Die weitere Umsetzung der Liganden zu den entsprechenden Nitrosyl-Ruthenium-Komplexen und deren photochemische Evaluierung sollen in Zusammenarbeit mit der Gruppe von Jun.-Prof. Dr. Alexander Schiller (Friedrich-Schiller-Universität Jena, Institut für Anorganische und Analytische Chemie) durchgeführt werden.

6.3 Synthese der nicht fluorierten Biscarboxamid-Liganden

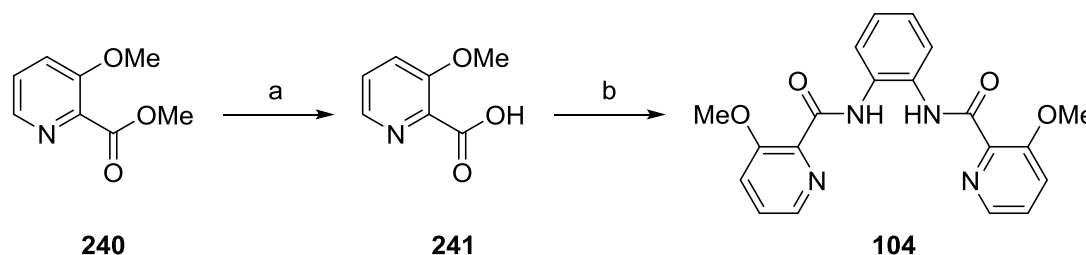
Für die Synthese der nicht fluorierten Liganden wurde zuerst 3-Hydroxypicolinsäure mit *o*-Phenyldiamin zum Liganden **102** umgesetzt (Schema 6.1).



Schema 6.1: Synthese des Biscarboxamid-Liganden **102**. Bedingungen: a) PyAOP, EtNiPr₂, THF, 0 °C → RT, 4 h, 84%. b) MeI, verschiedene Basen, DMF, RT.

Der Ligand wurde dabei in einer guten Ausbeute von 84% erhalten. Versuche mit anderen Kupplungsreagenzien wie EDCI/HOBt, HBTU, HATU oder PyBOP lieferten nur geringe Umsätze und Ausbeuten. Eine nachfolgende Alkylierung der OH-Gruppe zum Methoxy-Liganden **104** gelang unter diversen Bedingungen jedoch nicht, da eine baseninduzierte Alkylierung der Amidgruppen nicht unterbunden werden konnte.

Für die Synthese des Methoxyliganden **104** wurde daher 3-Methoxypicolinsäuremethylester (**240**)^[308] zu 3-Methoxypicolinsäure (**241**) umgesetzt (Schema 6.2).

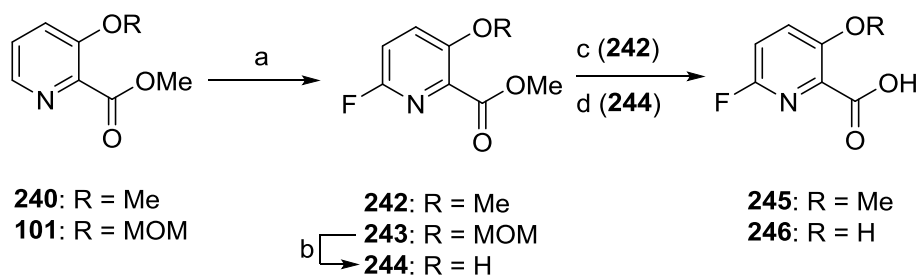


Schema 6.2: Synthese des Methoxy-Liganden **104**. Bedingungen: a) LiOH·H₂O, THF/H₂O, RT, 3 h, 85%. b) **239**, PyAOP, Et₃NiPr₂, THF, 0 °C → RT, 18 h, 36%.

Die Picolinsäure **241** konnte mittels kontinuierlicher Extraktion mit CHCl₃ mit einer hohen Ausbeute von 85% isoliert werden. Bei der nachfolgenden Kupplung mit *o*-Phenyldiamin wurde der Methoxy-Ligand **104** mit einer geringen Ausbeute von nur 36% erhalten. Zudem musste dieser nach Säulenchromatographie durch Umkristallisation weiter gereinigt werden.

6.4 Synthese der fluorierten Biscarboxamid-Liganden

Für die Synthese der fluorierten Biscarboxamid-Liganden **103** und **105** mussten die entsprechenden fluorierten Picolinsäuren **245** und **246** dargestellt werden (Schema 6.3). Die Einführung des Fluoratoms gelang mit einer von Hartwig *et al.* beschriebenen Methode zur *o*-Fluorierung von Pyridinen.^[309]



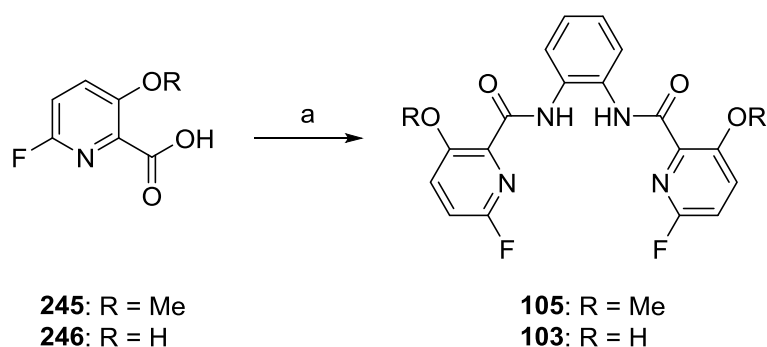
Schema 6.3: Synthese der fluorierten Picolinsäuren **245** und **246**. Bedingungen: a) AgF₂, MeCN, RT, 18 h, 68% (**242**, 83% brsm); 53% (**243**, 85% brsm). b) TFA, CH₂Cl₂, RT, 20 min, 96%. c) NaOH, TFE, CH₂Cl₂, MeOH, 0 °C → RT, 20 h, 92%. d) KHCO₃, 1,4-Dioxan/H₂O, 60 °C, 5 h, 96%.

Die Umsetzung der Ether **240** und **101** mit AgF₂ lieferte die entsprechenden *o*-fluorierten Produkte in guter Ausbeute. Im Gegensatz zur Literatur wurden jedoch fünf statt zwei

Äquivalente AgF_2 und eine wesentlich längere Reaktionsdauer benötigt, um einen guten Umsatz erreichen zu können.^[309]

Anschließend wurden die Ester unter milden Bedingungen und mit sehr guten Ausbeuten zu den entsprechenden Picolinsäuren verseift. Im Fall der 3-Hydroxypicolinsäure **246** wurde zuvor die MOM-Schutzgruppe sauer entfernt. Eine nucleophile aromatische Substitution des F-Atoms während dieser Umsetzungen wurde nicht beobachtet. Diese erfordert in der Regel wesentlich harschere Bedingungen.^[310]

Die nachfolgende Umsetzung der fluorierten Picolinsäuren zu den entsprechenden Liganden mit PyAOP als Kupplungsreagenz gelang glatt (Schema 6.4). Die beiden fluorierten Biscarboxamid-Liganden **103** und **105** wurden nach Säulenchromatographie und Umkristallisation in akzeptabler Ausbeute von ca. 60% erhalten.



Schema 6.4: Synthese der fluorierten Biscarboxamid-Liganden. Bedingungen: a) **239**, PyAOP, EtNiPr_2 , THF, $0^\circ\text{C} \rightarrow \text{RT}$, 18 h, 61% (**105**); 58% (**103**).

6.5 Fazit

Die Synthese substituierter 1,2-Bis(pyridin-2-carboxamido)benzen-Liganden gelang mittels PyAOP vermittelter Kupplung der entsprechenden Picolinsäuren mit *o*-Phenyldiamin in guten bis mäßigen Ausbeuten. Die Einführung eines Fluoratoms in *o*-Position zum Pyridin-Stickstoff gelang mit AgF_2 .

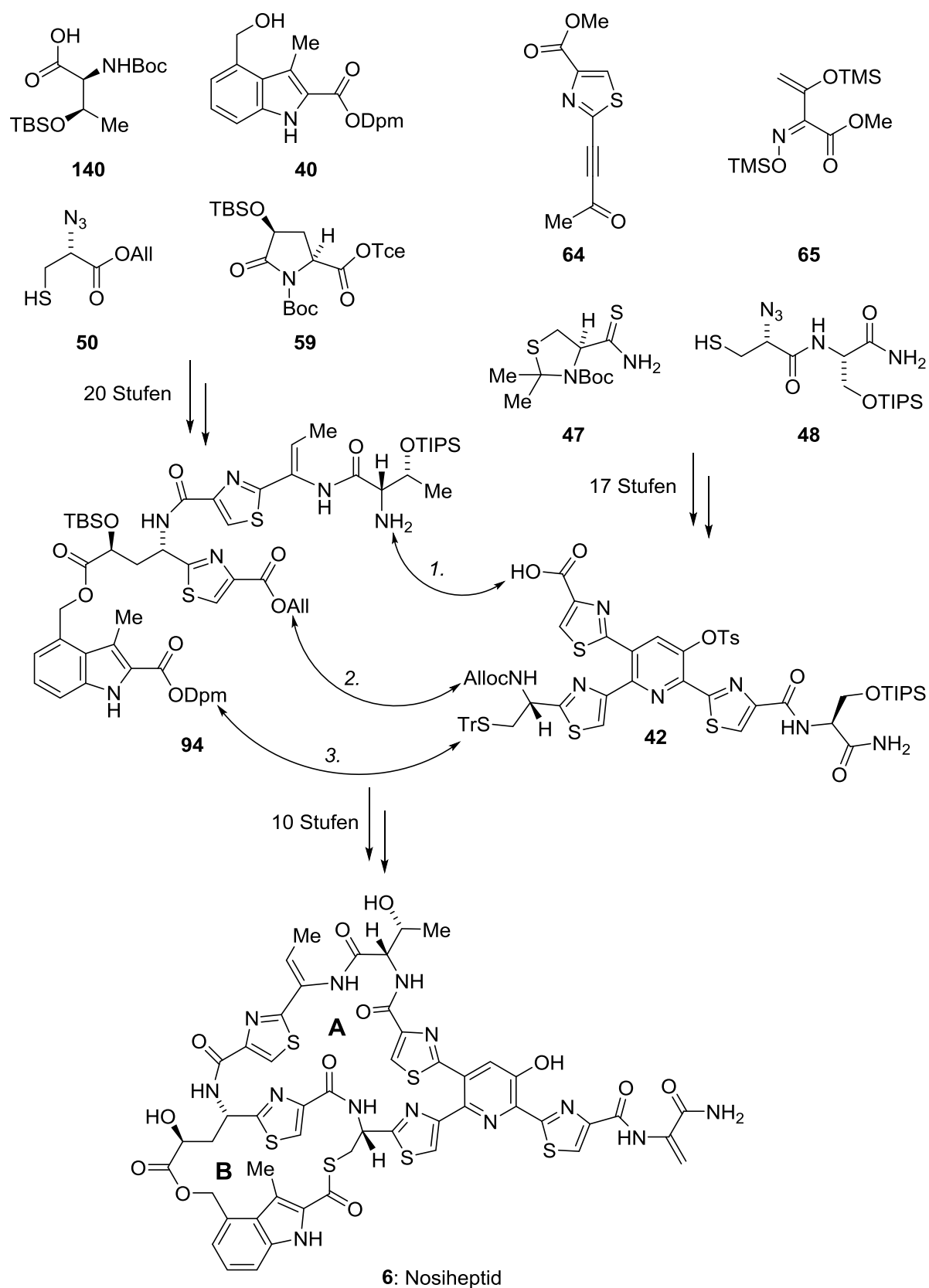
Die weitere Umsetzung der vier neuartigen Liganden zu den entsprechenden Metall-Komplexen und die Untersuchungen ihrer photochemischen Eigenschaften werden von der AG Schiller bearbeitet.

7 Zusammenfassung

7.1 Totalsynthese von Nosiheptid

Das Thiopeptidantibiotikum Nosiheptid (**6**) ist unter den bisher bekannten Antibiotika eines der potentesten gegen Gram-positive Bakterien und stellt aufgrund seiner ungewöhnlichen strukturellen Eigenschaften, eingebettet in einer hochfunktionalisierten Architektur, eine herausfordernde Zielstruktur für die Validierung bzw. Entwicklung neuer Synthesemethoden dar.^[160,163,175]

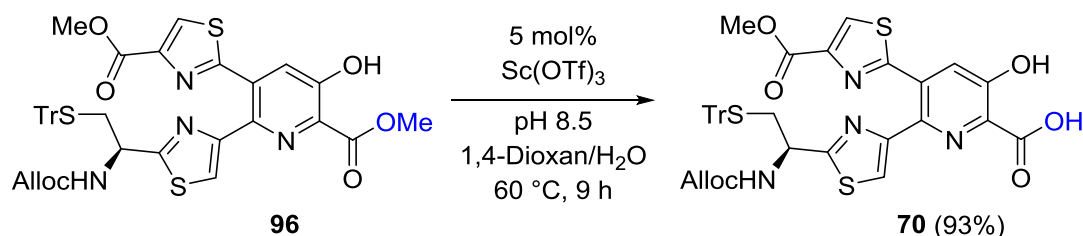
Die Entwicklung und der erfolgreiche Abschluss der ersten Totalsynthese von Nosiheptid gelangen in dieser Arbeit durch die Synthese der beiden Fragmente **42** und **94** und eine nachfolgende „reißverschlussartige“ (1.-3.) Verknüpfung (Schema 7.1).^[120] Mehrere Aza-Wittig-Ringschlüsse, unter Verwendung der beiden α -Azidothiole **48** und **50**, dienten dabei zum Aufbau verschiedener peptidintegrierter Thiazole.^[160] Der Aufbau der 4-Hydroxyglutaminsäure erfolgte durch Ringöffnung des Lactams **59** mit dem Indolylalkohol **40**. Eine hetero-Diels–Alder-Reaktion zwischen dem Alkinylketon **64** und dem 1-Azabutadien **65** stellte den Schlüsselschritt in der Synthese des hochsubstituierten Pyridinkerns **42** dar.^[163] Der Einsatz des Thioamids **47** ermöglichte die Synthese eines mit einem Cystein-Rest substituierten Thiazols. Die Darstellung des bismakrocyclischen Grundgerüsts gelang durch Studien an einem vereinfachten B-Ring-Testsystem und der gezielten Optimierung der Entschützungs- als auch Makrocyclisierungsbedingungen. Die Entwicklung einer fortgeschrittenen Schutzgruppenstrategie, die an die besondere Labilität der Nosiheptid-Struktur angepasste wurde, spielte vor allem für die letzten Syntheseschritte eine entscheidende Rolle. Die Totalsynthese benötigte insgesamt 76 Reaktionsschritte, bei der eine Ausbeute von 0.03% über die längste lineare Sequenz von 32 Schritten erreicht wurde. Sie eröffnet den ersten synthetischen Zugang zur ungewöhnlichen Klasse E der Thiopeptidgrundgerüste. Die Modularität der entwickelten Syntheseroute erlaubt den Austausch von Bausteinen und kann somit zur Darstellung neuartiger, bisher nicht zugänglicher Derivate dienen.



Schema 7.1: Übersicht zur Totalsynthese von Nosiheptid mittels des in dieser Arbeit entwickelten Reißverschlussverfahren (1.-3.).

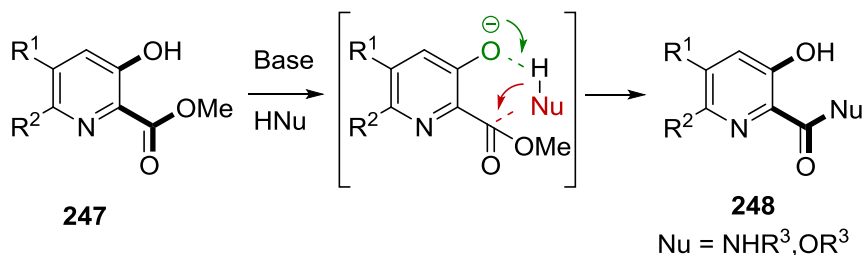
7.2 Regioselektive Umfunktionalisierung von 3-Hydroxypciolinen

Im Verlauf der Entwicklung einer Totalsynthese des Thiopeptidantibiotikums Nosiheptid konnte durch J.-Y. Lu eine selektive Hydrolyse des 3-Hydroxypyridins **96** entwickelt werden (Schema 7.2).^[37]



Schema 7.2: Regioselektive Verseifung des Bisthiazolylpyridins **96** nach Lu.^[37]

Im Rahmen dieser Arbeit konnte in mechanistischen Untersuchungen gezeigt werden, dass die Selektivität der Reaktion ohne den Einsatz von $\text{Sc}(\text{OTf})_3$ erreicht werden kann. Wahrscheinlich wird diese durch eine aktive Beteiligung der benachbarten phenolischen OH-Gruppe ermöglicht (Schema 7.3, Mitte).



Schema 7.3: Regioselektive Umfunktionalisierung von 3-Hydroxypicolinsäureestern.

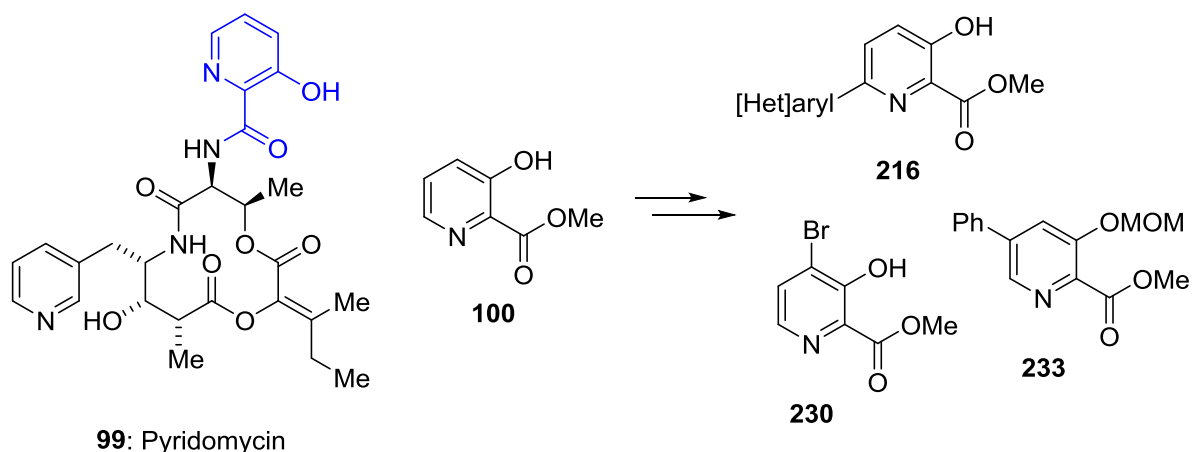
Mit der Anwendung dieses Prinzips der intramolekularen Katalyse konnten die regioselektive Umesterung und Aminolyse von 3-Hydroxypicolinsäureestern unter milden Bedingungen demonstriert werden. In diesem Zusammenhang wurden auch wahrscheinliche Mechanismen unter Beteiligung der benachbarten phenolischen OH-Gruppe vorgestellt.^[311]

7.3 Synthese substituierter 3-Hydroxypicolinsäuren

7.3.1 Als Bausteine zur Derivatisierung von Pyridomycin

Die in den letzten Jahrzehnten beobachtete Zunahme therapeutikaresistenter Stämme des Tuberkulose verursachenden Pathogens *Mycobacterium tuberculosis* erfordert die Entwicklung neuer Medikamente, vorrangig mit einem einzigartigen und bisher nicht genutzten Wirkungsmechanismus. Das bereits 1953 entdeckte Naturstoff Pyridomycin (**99**) könnte dabei mit seiner signifikanten *in vitro* Aktivität gegenüber *M. tuberculosis* und seines einzigartigen Wirkungsmodus als Leitstruktur dienen.^[262,264]

Um einen tieferen Einblick in die Struktur-Aktivitäts-Beziehungen zu gewinnen und ggf. die Pharmakokinetik zu verbessern, wurde in einer Zusammenarbeit mit Prof. Dr. K.-H. Altmann (ETH Zürich) eine kleine Bibliothek an substituierten 3-Hydroxypicolinsäureestern (**216**, **230**, **233**) synthetisiert, die am Pyridomycin-Grundgerüst angebracht werden sollen (Schema 7.4).

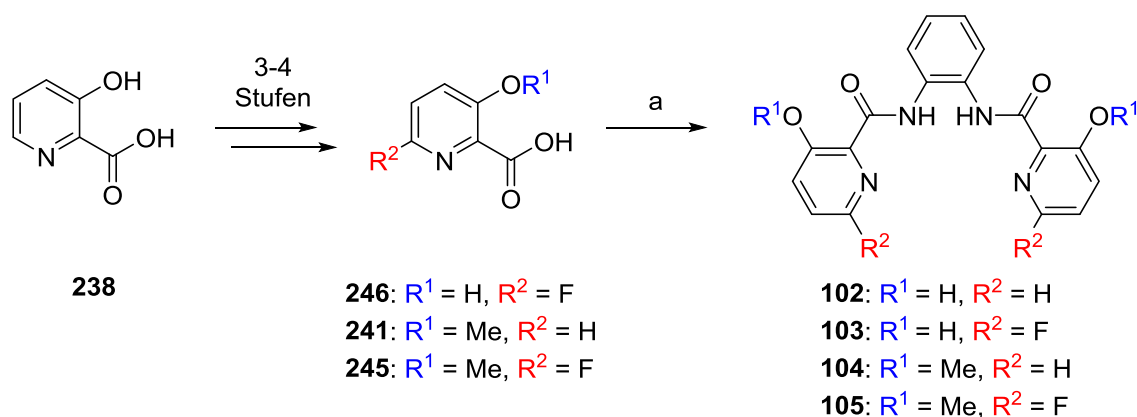


Schema 7.4: Allgemeine Übersicht zur Synthese substituierter 3-Hydroxypicolinsäureester zur Derivatisierung von Pyridomycin.

Durch Halogenierung, selektive Hydrodehalogenierung, Ir-katalysierte C–H-Borylierung sowie Suzuki–Miyaura-Kreuzkupplungen konnte ausgehend von 3-Hydroxypicolinsäuremethylester (**100**) jede der freien Positionen im Pyridinring selektiv substituiert werden. Ein Schützen der phenolischen OH-Gruppe war im Fall der 4- und 6-substituierten Derivate nicht oder nur temporär nötig. Ausgewählte 3-Hydroxypicolinsäureester wurden für die geplanten semisynthetischen Arbeiten in die entsprechenden Picolinsäuren überführt.

7.3.2 Zur Synthese fluorierter tetradentater Bis-Carboxamid-Liganden

In Zusammenarbeit mit Jun.-Prof. A. Schiller (IAAC, FSU Jena) wurden vier neuartige Pyridin-Donor-Liganden für NO- oder CO- freisetzende Materialien synthetisiert die ein 3-Hydroxy- bzw. 3-Methoxypicolinamid enthalten (Schema 7.5).



Schema 7.5: Übersicht zur Synthese der Bis-Carboxamid-Liganden **102-105**. Bedingungen: a) *o*-Phenyldiamin, HATU, Et₃NiPr₂, THF, 0 °C → RT, 4-18 h, 36-84%.

Für die Synthese wurden ausgehend von 3-Hydroxypicolinsäure drei weitere Picolinsäuren dargestellt. Die Einführung eines Fluoratoms gelang durch eine selektive C–H-Fluorierung mit AgF₂.^[309] Die Bis-Carboxamid-Liganden wurden mittels PyAOP-vermittelter Amidknüpfungen aus den entsprechenden Picolinsäuren mit *o*-Phenyldiamin in guten bis mäßigen Ausbeuten erhalten.

Die weitere Umsetzung der Liganden zu den entsprechenden Metallkomplexen und deren photochemische Evaluierung werden vom Kooperationspartner bearbeitet.

7.4 Fazit und Ausblick

Mit der Entwicklung einer Totalsynthese von Nosiheptid, ist erstmals ein synthetischer Zugang zur Klasse E der Thiopeptidantibiotika möglich. Die in dieser Arbeit angewendete Synthesestrategie könnte als Blaupause zur Synthese weiterer Verbindungen aus dieser Klasse, wie Glycothiohexid α oder Thiazomycin B, dienen. Die Zuverlässigkeit dieser Strategie konnte Ihar Raztsou bereits mit der Synthese geometrischer Isomere von Nosiheptid demonstrieren.^[215] Die Möglichkeiten zur Untersuchung der Biologie dieser Naturstoffklasse wurden somit entscheidend erweitert.

Die weitergehende Untersuchung der Chemie von 3-Hydroxypicolinsäureestern offenbarte eine Umsatzbeschleunigung bei ihrer Verseifung, Umesterung sowie Aminolyse durch intramolekulare Katalyse der benachbarten OH-Gruppe, in Analogie zu Salicylsäureestern.^[311] Des Weiteren konnten substituierte 3-Hydroxypicolinsäureester durch selektive Manipulation der aromatischen Protonen des 3-Hydroxypyridinkerns dargestellt, und zur Derivatisierung des Naturstoffs Pyridomycin als auch zur Synthese neuartiger tetradentater Liganden für funktionelle Materialien eingesetzt werden.

Neben dem Einsatz dieser Methoden zur Darstellung niedermolekularer Wirkstoffe in der pharmazeutischen und agrochemischen Industrie,^[278] könnten die substituierten 3-Hydroxypicolinsäuren auch zur Derivatisierung der Streptogramine B dienen, die ebenfalls ein 3-Hydroxypicolin tragen.

8 Experimenteller Teil

8.1 Chemische Methoden

8.1.1 Geräte und Methoden

NMR-Spektroskopie: ^1H - und ^{13}C -NMR-Spektren wurden entweder mit einem Bruker Avance I (250 MHz), einem Bruker Fourier (300 MHz), einem Varian Mercury (400 MHz), einem Bruker Avance III (400 MHz), oder einem Bruker Avance III (600 MHz) Spektrometer in deuterierten Lösungsmitteln aufgenommen. Dabei dienten die Restprotonen der verwendeten Lösungsmittel als interner Standard (CDCl_3 : $\delta_{\text{H}} = 7.26$ ppm, $\delta_{\text{C}} = 77.00$ ppm; CD_3OD : $\delta_{\text{H}} = 3.31$ ppm, $\delta_{\text{C}} = 49.15$ ppm; $\text{DMSO}-d_6$: $\delta_{\text{H}} = 2.50$ ppm, $\delta_{\text{C}} = 39.51$ ppm; 1,4-Dioxan- d_8 : $\delta_{\text{H}} = 3.53$ ppm, $\delta_{\text{C}} = 66.66$ ppm; D_2O : $\delta_{\text{H}} = 4.75$ ppm). Die chemischen Verschiebungen (δ) sind in parts per million (ppm) und die Kopplungskonstanten in Hz angegeben. Die Zuordnung der ^1H - Signale erfolgte nötigenfalls durch 2D Experimente (gCOSY, gHSQC, gHMBC, gTOCSY). Signalmultiplizitäten wurden folgendermaßen bezeichnet: s (Singulett), d (Dublett), t (Triplett), q (Quartett), dd (Doppeldublett), dt (Doppeltriplett), sxt (Sextett), m (Multiplett) und bs (breites Singulett). Sofern nicht anders angegeben wurden die NMR-Spektren bei 298 K gemessen. CDCl_3 wurde durch aktiviertes basisches Aluminiumoxid geleitet, anschließend über aktiviertem Molekularsieb (3 Å) bei 5 °C gelagert und innerhalb von 2 Wochen verbraucht.

Massenspektrometrie: HRMS (ESI-TOF)-Spektren wurden an einem maXis Impact (*Bruker Daltronics*, Bremen) Massenspektrometer gemessen.

IR-Spektroskopie: Die IR-Spektren wurden an einem Shimadzu IRAffinity-1 mit einer ATR-Einheit gemessen. Die Proben (Öle bzw. Feststoffe) wurden direkt auf die Messfläche (Diamant) aufgebracht. Feste Proben wurden mit einem Anpressstempel fixiert, Öle als Film vermessen. Die Wellenzahlen sind in cm^{-1} angegeben; folgende Abkürzungen geben die rel. Intensitäten der Absorptionsbanden an: s (hohe Intensität), m (mittlere Intensität), w (wenig intensiv), b (breite Intensität).

Schmelzpunktbestimmung: Die Schmelzpunkte wurden mit einem *Büchi Heizmikroskop B-450* in offenen Kapillaren bestimmt und sind nicht korrigiert.

Spezifische optische Drehung: Optische Drehungen wurden mit einem a *Jasco P-2000 Polarimeter* bei 589 nm und 24 °C aufgenommen. Die optische Weglänge der Küvetten

betrug $d = 10\text{ mm}$. Die Konzentration c in g/100 mL und das verwendete Lösungsmittel (p.a.-Qualität) sind bei den jeweiligen Substanzen angegeben.

Mikrowellenunterstützte Reaktionen: Um Reaktionsgemische durch Mikrowellenstrahlung zu erhitzen wurde ein *Biotage Initiator Sixty* Mikrowellenreaktor mit verschlossenen Glasgefäßen eingesetzt. Die Temperaturmessung erfolgte dabei mithilfe eines IR-Sensors (Genauigkeit $\pm 2\%$). Reaktionszeiten geben an, wie lange die Mischung bei der angegebenen Temperatur gerührt wurde, nicht wie lange die Mischung insgesamt bestrahlt wurde.

Ultraschallunterstützte Reaktionen: Ultraschallunterstützte Reaktionen wurden in einem 250 mL Doppelwandgefäß durchgeführt, das mit Wasser gekühlt wurde. Als Ultraschallquelle diente ein *Branson Digital Sonifier 450* ausgestattet mit einem *Branson 102-C Converter*, einem $\frac{1}{2}$ " *Disruptor Horn* sowie einem zugespitztem Mikrotip.

8.1.2 Chromatographie

Dünnschichtchromatographie: Die Dünnschichtchromatographie wurde auf beschichteten Aluminium-Platten der Firma Merck (Kieselgel 60, F254) durchgeführt. Die Detektion erfolgte mittels UV-Licht (255 bzw. 366 nm) oder durch Anfärben mit einer der folgenden Mischungen und anschließendes Erwärmen.

KMnO₄-Lösung: 2 g KMnO₄, 13.2 g K₂CO₃, 165 mg NaOH, 200 mL H₂O.

Ninhydrin-Lösung: 300 mg Ninhydrin, 100 mL EtOH, 2 mL AcOH.

Phosphomolybdat: 2 Gew.-% Molybdatophosphorsäure in EtOH.

Säulenchromatographie: Als stationäre Phase diente Kieselgel der Firma *Macherey & Nagel* (MN Kieselgel 60 M, Partikelgröße 40-73 μm). Die Trennung fand in der Regel bei 0.3-0.5 bar Überdruck statt (Geschwindigkeit der Laufmittelfront: ca. 5 cm/min).

Alle Lösungsmittel für die Säulenchromatographie, die nicht in geeigneter Qualität bezogen wurden, wurden zuvor mittels eines Rotationsverdampfers von nicht flüchtigen Bestandteilen befreit.

Präparative Dünnschichtchromatographie: Präparative Dünnschichtchromatographie wurde auf Silikagel beschichteten Glasplatten (Schichtdicke: 0.5 mm o. 1 mm) der Firma *Merck* (60F-254) durchgeführt.

Analytische HPLC: Die HPLC-Anlage der Firma *Varian* bestand aus folgenden Komponenten: Pumpe *ProStar 230*, Autosampler *ProStar 410*, Säulenwechsler *Reodyne LabPRO*, UV/VIS-Detektor *ProStar 335*. Als Trennsäulen wurden verwendet: *EC250/4 Nucleodur C18 Gravity 5 µm (Macherey & Nagel)* und eine *Phenomenex Luna 5µ C8(2) 100A (250 × 4 mm)*. Es wurden lineare Gradienten bei einem Fluss von 1 mL/min eingesetzt. Die Lösungsmittel (HPLC gradient grade) wurden von VWR bezogen.

Präparative HPLC: Für präparative Trennungen kam ein Model der Firma *Varian* zum Einsatz: Pumpe *ProStar 215*, UV/VIS-Detektor *ProStar 340* und Fraktionssammler *ProStar 701*. Als Trennsäulen kamen zum Einsatz: *VP250/21 Nucleodur C18 Gravity 5 µm*, sowie eine *Phenomenex Luna 5µ C8(2) 100A, Axia P (250 × 21 mm)*. Die Lösungsmittel (HPLC gradient grade) wurden von VWR bezogen.

LC-MS: Die HPLC-Anlage der Firma *Shimadzu* bestand aus folgenden Komponenten: Systemcontroller *SLC-10A VP*, Pumpe *LC-10AT VP*, Autosampler *SIL-10AD VP*, Säulenofen *CTO-10AC VP*, Splitter *ICP 04-20 (Thermo Scientific)*, UV/VIS-Detektor *SPD-10A VP*. Als Trennsäule wurde verwendet: *EC125/4 Nucleodur C18 Isis 3 µm (Macherey Nagel)*. Es wurden lineare Gradienten bei einem Fluss von 1 mL/min eingesetzt. Als Eluenten wurden H₂O und MeCN mit jeweils 1 Vol% AcOH verwendet. Die Lösungsmittel (HPLC gradient grade) wurden von VWR bezogen. Die Aufnahme der Massenspektren erfolgte mit einem *ESI-Ionenfallen-MS (Finnigan Mat LCQ)*.

8.1.3 Reagenzien, Lösungsmittel und Reaktionsbedingungen

Reagenzien wurden von den Firmen *ABCR*, *Acros Chemicals*, *Active Scientific Alfa Aesar*, *Apollo Scientific*, *Carbolution Chemicals*, *Carbosynth*, *Grüssing*, *Manchester Organics*, *Merck*, *Novabiochem*, *Sigma-Aldrich*, *TCI Europe* und *VWR* bezogen und, falls nicht anders angegeben, wie erhalten eingesetzt.

Andere Reagenzien oder fortgeschrittene Syntheseintermediate wurden der Literatur folgend dargestellt: 4-(Hydroxymethyl)-3-methyl-1*H*-indol-2-carbonsäurediphenylmethylester (**40**),^[36] Tristhiazolylpyridin **42**,^[37] (4*R*)-*N*-*tert*-Butoxycarbonyl-2,2-dimethyl-thiazolidin-4-carbothioamid (**47**),^[98] *N*-Boc-5-aza-2-oxa-3-oxo-bicyclo[2.2.1]heptan (**57**),^[36] 1,2-(*Z*)-Methoxycarbonyl-1,3-bis(trimethyl-silyloxy)-1,3-butadien (**65**),^[37] 2-Nitro-6-(2'-tetrahydropyraniloxy)methylphenyl-brenztrauben-säureethylester (**75**),^[153] 3-Hydroxypyridin-5,6-bis(trideutero-methoxycarbonyl)-2-carbon-säuremethylester (**97-d₆**),^[241]

3-Hydroxypicolinsäuremethylester (**100**),^[278] *L*-Boc-Thr(TBS)-OH (**140**),^[201] *L*-Fmoc-Thr(TBS)-OH (**143**),^[202] 2'-Bromacetyl-pyridin (**161**),^[219] 6-Brom-3-hydroxypicolinsäure-methyl-ester (**204**),^[267] 4-(Tributyl-stannyl)-1-trityl-1*H*-imidazol (**217**),^[269] 4,6-Dibrom-3-hydroxy-picolinsäure-diemethylester (**228**),^[278] Dess–Martin-Periodinan,^[312] 3-Hydroxy-pyridin-2,5,6-tricarbonsäure-trimethylester,^[37] 3-Meth-oxypicolinsäuremethyl-ester(**240**)^[308] Indol-2-boron-säurepinakolester,^[313] Indol-3-boronsäurepinakol-ester,^[314] 1*H*-Pyrrol-3-boronsäure-pinakolester,^[315] 1-(Tetrahydro-2*H*-pyran-2-yl)-1*H*-pyrazol-5-boronsäurepinakol-ester,^[268] Pyrazol-4-boronsäurepinakolester,^[314] (*R*)-2-Azido-3-(tritylthio)-propansäureallyl-ester,^[37] PyDOP.^[225]

Dichlormethan (CH₂Cl₂), Triethylamin, Hünig-Base (Et₃NiPr₂), Pyridin und 2,6-Lutidin wurden von CaH₂ destilliert und unter einer Schutzgasatmosphäre (N₂ oder Ar) gelagert. Methanol, Acetonitril und 2-Propanol wurden mittels aktiviertem Molekularsieb (3 Å, 20 gew.-%) entwässert und unter einer Schutzatmosphäre gelagert. Tetrahydrofuran, Anisol und Diethylether wurden vor dem Gebrauch von blauvioletter Na/Benzophenon destilliert. Methansulfonylchlorid wurde von P₂O₅ unter vermindertem Druck destilliert. Tosylchlorid und Mesitylsulfonylchlorid wurden mittels Kieselgelfiltration (CH₂Cl₂) gereinigt.

Alle Reaktionen wurden üblicherweise unter einer Schutzgasatmosphäre (N₂ oder Ar) durchgeführt.

8.1.4 Pufferlösungen

Phosphatpuffer pH 3: NaH₂PO₄×2 H₂O (246.5 g, 1.58 mol) und 85% H₃PO₄ (62.2 mL, 0.92 mol) wurden in Wasser gelöst und auf ein Volumen von 1 L aufgefüllt.

Phosphatpuffer pH 6.2: Na₃PO₄×12 H₂O (33.8 g, 88.9 mmol) und NaH₂PO₄ (109.3 g, 0.91 mol) wurden in Wasser gelöst und auf ein Volumen von 1 L aufgefüllt.

Phosphatpuffer pH 7: Na₃PO₄×12 H₂O (54.8 g, 0.14 mol) und NaH₂PO₄ (42.7 g, 0.36 mol) wurden in Wasser gelöst und auf ein Volumen von 1 L aufgefüllt.

8.2 Mikrobiologische Methoden

Bakterienkulturen

In dieser Arbeit wurde *Streptomyces coelicolor* **A3 (2)** eingesetzt. Bakterienkulturen wurden

auf Petrischalen (8.5 cm), die 30 mL Mannitol-Soyamehl-Agar enthielten, drei Tage lang bei 30 °C inkubiert,^[316] die Sporen wurden anschließend geerntet und in Glycerol gelagert.^[317]

Hemmhoftest

Eine *S. coelicolor*-Sporenlösung (100 µL, 1×10^8 aktive Sporen/ml) wurde auf Petrischalen gleichmäßig verteilt (8.5 cm) die 30 mL Minimal-Medium enthielten.^[318] Anschließend wurden mit der Rückseite einer Pasteur-Pipette Löcher in das Medium gestanzt und mit 100 µL der Analytlösung in DMSO gefüllt. Die Platten wurden anschließend 2-3 h stehen gelassen, damit die DMSO-Lösung in das Medium diffundieren konnte und anschließend drei Tage lang bei 30 °C inkubiert.

8.3 Allgemeine Arbeitsvorschriften

Mikrowellenunterstützte Suzuki-Miyaura-Kupplung (AV1):

Das Brompyridin (0.22 mmol) wurde zusammen mit der entsprechenden Boronsäure bzw. dem Boronsäureester (0.289 mmol), wasserfreiem CsF (67 mg, 0.44 mmol) und Pd(PPh₃)₄ (12.5 mg, 5 mol%) in einer 1:1 Mischung von wasserfreiem MeOH und wasserfreiem 1,2-Dimethoxyethan (2 mL) gelöst und anschließend 20 min lang bei 150 °C im Mikrowellenreaktor gerührt. Nach Abkühlen auf RT wurde das Gemisch mit pH 6.2 Puffer (10 mL) versetzt, mit CH₂Cl₂ (3 × 10 mL) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen mit Na₂SO₄ getrocknet. Nach Einengen im Vakuum wurde das Rohprodukt durch Säulenchromatographie (SiO₂, 25 g, Petrolether/Ethylacetat, CH₂Cl₂/MeOH oder Petrolether/CH₂Cl₂/Aceton) gereinigt.

Nachbargruppenassistierte Verseifung von 3-Hydroxypicolinsäureestern (AV2):

Der entsprechende 3-Hydroxypicolinsäuremethylester (0.1 mmol) wurde in 1,4-Dioxan (1.5 mL) und H₂O (0.75 ml) gelöst, mit NaHCO₃ oder KHCO₃ (400 µmol) versetzt und bei 60 °C bis zum vollständigen Umsatz gerührt (9-18 h, DC-Kontrolle). Anschließend wurde die Reaktionsmischung im Vakuum eingengt, der Rückstand in pH 3 Puffer (5 mL) aufgenommen und mit EtOAc (4 × 10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden mit Na₂SO₄ entwässert und im Vakuum eingengt. Die erhaltenen Produkte zeigten in der Regel eine ausreichende Reinheit und wurden nicht weiter gereinigt.

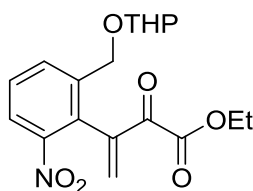
Nachbargruppen assistierte Umesterung von 3-Hydroxypicolinsäureestern (AV3):

Der 3-Hydroxypicolinsäureester (52 µmol) wurde im entsprechenden Alkohol (2 mL) gelöst

und mit EtNiPr_2 (0.9 μL , 5.2 μmol) versetzt. Das Gemisch wurde für 20 h bei 60 °C gerührt. Nach Abkühlen auf RT wurde das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand durch Säulenchromatographie (SiO_2 , 10 g, Petrolether/EtOAc, 2:1) gereinigt.

8.4 Totalsynthese von Nosiheptid

3-(2-Nitro-6-(((tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)methyl)phenyl)-2-oxobut-3-ensäure-ethylester (**118**)



Zu einer Lösung des α -Ketoesters **75**^[153] (432 mg, 1.23 mmol) in wasserfreiem CH_2Cl_2 (18 mL) wurden *N,N*-Dimethylmethylenammoniumchlorid^[319] (347 mg, 3.71 mmol) und Et_3N (534 μL , 3.83 mmol) gegeben. Die Reaktionsmischung wurde 18 h lang bei RT gerührt, anschließend mit ges. NaHCO_3 -Lsg. (50 mL) verdünnt und mit Et_2O (3 \times 20 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden mit ges. NaCl -Lsg. (20 mL) gewaschen, mit Na_2SO_4 entwässert und am Rotationsverdampfer eingengt. Der Rückstand wurde durch Säulenchromatographie (SiO_2 , 25 g, Petrolether/EtOAc, 2:1) gereinigt. Es wurden 442 mg (1.22 mmol, 99%) des Enons **118** als gelbes, viskoses Öl erhalten.

DC: $R_f = 0.30$ (Heptan/EtOAc, 2:1).

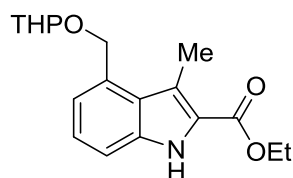
IR: $\tilde{\nu} = 810$ (w), 1026 (s), 1126 (m), 1242 (m), 1342 (m), 1450 (w), 1527 (m), 1689 (m) cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.34$ (t, $J = 7.0$ Hz, 3H, CH_3), 1.68 (m, 6H, THP), 3.51 (m, 1H, THP), 3.79 (t, $J = 9.6$ Hz, 1H, THP), 4.36 (m, 3H, CH_2Me , THP), 4.67 (m, 2H, THP), 6.08 (d, $J = 10.9$ Hz, 1H, =CHH), 6.67 (s, 1H, =CHH), 7.53 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H, CH), 7.83 (bs, 1H, CH), 8.02 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H, CH).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 13.9$, 19.0, 19.2, 25.2, 30.2, 62.0, 62.3, 62.4, 66.1, 66.3, 97.9, 98.5, 123.7, 123.8, 129.1, 130.5, 130.7, 132.1, 133.6, 134.1, 139.7, 139.9, 140.0, 148.3, 162.2, 183.9, 184.1.

HRMS (ESI): m/z $[M + Na]^+$ für $C_{18}H_{21}NONa$ ber.: 368.1210; gef.: 368.1210.

3-Methyl-4-((tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)methyl)-1H-indol-2-carbonsäureethylester (78)

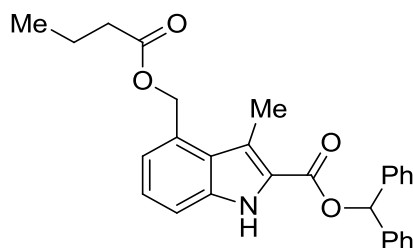


Aktiviertes Molekularsieb (4 Å, 36 mg, Pulver) wurde zusammen mit Pd/C (18 mg, 10 gew.%, Acros 19503) in einer 1:1 Mischung von wasserfreiem THF und wasserfreiem 2-Propanol (5 mL) suspendiert. Der Kolben wurde mit H_2 (1 bar) gefüllt und die Mischung 45 min lang gerührt. Das Alken **118** (178 mg, 0.49 mmol) wurde zugegeben und das Gemisch 24 h lang unter einer H_2 -Atmosphäre gerührt. Die Reaktionsmischung wurde anschließend mit EtOAc (25 ml) verdünnt, durch Kieselguhr filtriert und im Vakuum eingeeengt. Reinigung des Rohprodukts durch Säulenchromatographie (SiO_2 , 20 g, Petrolether/EtOAc, 2:1) ergab 105 mg (0.33 mmol, 68%) des Indols **78** als farblosen Feststoff.

DC: R_f = 0.36 (Heptan/EtOAc, 4:1).

Alle relevanten analytischen Daten stimmen mit den veröffentlichten Werten überein.^[36]

4-((Butyryloxy)methyl)-3-methyl-1H-indol-2-carbonsäurebenzhydrylester (132)



Zu einer Lösung des Indolylalkohols **40**^[36] (100 mg, 0.27 mmol) in wasserfreiem THF (4 mL) wurden bei 0 °C, Et₃NiPr₂ (117 µL, 1.08 mmol), Buttersäureanhydrid (88 µL, 0.54 mmol) und DMAP (4 mg, 0.03 mmol) zugegeben. Das Kühlbad wurde entfernt und die Mischung 18 h lang bei RT gerührt. Nach Zugabe von ges. NH_4Cl -Lsg. (5 mL) und H_2O (15 mL) wurde mit CH_2Cl_2 (3 × 10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden mit halb ges. $NaHCO_3$ -Lsg. und ges. $NaCl$ -Lsg. (je 10 mL) gewaschen und mit Na_2SO_4 entwässert. Nach

Einengen im Vakuum und Chromatographie (SiO₂, 10 g, Petrolether/EtOAc, 4:1) wurden 117 mg (0.26 mmol, 98%) des Buttersäureesters **132** als farbloser Feststoff erhalten.

Schmelzpunkt: 139.5 °C.

DC: R_f = 0.60 (Heptan/EtOAc, 2:1).

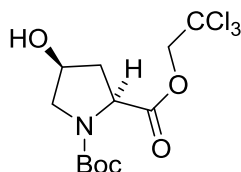
IR: $\tilde{\nu}$ = 694 (w), 748 (w), 964 (w), 1242 (m), 1666 (s), 1728 (m), 2330 (w) cm⁻¹.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 0.95 (t, J = 7.4 Hz, 3H, CH₃), 1.69 (sxt, J = 7.4 Hz, 2H, CH₂), 2.35 (t, J = 7.4 Hz, 2H, CH₂), 2.85 (s, 3H, CH₃), 5.50 (s, 2H, OCH₂), 7.19 (s, 1H, CH(Ph)₂), 7.11-7.45 (m, 13H, 2 × Ph, Indol), 8.88 (s, 1H, NH).

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): 11.9, 13.7, 18.4, 36.3, 64.7, 77.6, 112.6, 120.9, 122.5, 123.5, 125.4, 126.4, 127.2, 128.1, 128.6, 130.3, 136.6, 139.9, 161.5, 173.4.

Elementaranalyse: Für C₂₈H₂₇NO₄ ber.: C, 76.17; H, 6.16; N, 3.17; gef. C, 76.37; H, 6.08; N, 3.15.

(2S,4S)-N-Boc-4-hydroxy-pyrrolidin-2-carbonsäure-(2,2,2-trichlorethyl)ester (136**)**



Das Lacton **57**^[36] (7.23 g, 33.9 mmol) wurde in 2,2,2-Trichlorethanol (35 ml) gelöst und mit NaN₃ (6.57 g, 101.1 mmol) versetzt. Das Gemisch wurde anschließend 1 h lang bei 50 °C gerührt, auf RT abgekühlt und mit CH₂Cl₂ (500 mL) verdünnt. Nach Filtration des entstandenen Niederschlags wurde die Lösung am Rotationsverdampfer eingengt und überschüssiges 2,2,2-Trichlorethanol am Feinvakuum mit Hilfe einer Kugelrohrdestille entfernt. Der Rückstand wurde durch Säulenchromatographie (SiO₂, 600 g, Petrolether/EtOAc, 2:1 → 1:1) gereinigt. Es wurden 10.2 g (28.1 mmol, 83%) des Pyrrolidins **136** als farbloser Feststoff erhalten.

Spez. Drehung: $[\alpha]_D^{24} = -24.3$ (CHCl₃, c = 1).

Schmelzpunkt: 107 °C.

DC: $R_f = 0.35$ (Heptan/EtOAc, 1:1)

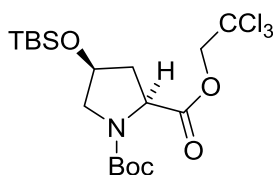
IR: $\tilde{\nu} = 621$ (m), 1151 (s), 1414 (s), 1667 (s), 1775 (m), 2912 (w), 2936 (w), 3396 (bw) cm^{-1} .

^1H NMR (600 MHz, CDCl_3 , 323 K, Rotamere): $\delta = 1.44, 1.47$ (je s, 9H, Boc), 2.23 (d, $J = 12.1$ Hz, 1H, NCHH), 2.41-2.57 (m, 2H, CHH, NCHH), 3.59-3.64 (m, 2H, CHH, CHOH), 4.40 (s, 1H, OH), 4.47-4.51 (m, 1H, HCOO), 4.62-4.71 (m, 1H, CHHCCl₃), 4.88-5.01 (m, 1H, CHHCCl₃).

^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3 , 323 K, Rotamere): $\delta = 28.4, 38.1, 38.9, 55.4, 55.7, 57.7, 57.8, 70.1, 71.2, 75.7, 80.6, 80.7, 94.6, 94.7, 153.6, 154.4, 172.6$.

HRMS (ESI): m/z $[\text{M} + \text{Na}]^+$ für $\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{Cl}_3\text{NNaO}_5$ ber.: 384.0143, gef.: 384.0142.

(2*S*,4*S*)-*N*-Boc-4-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-pyrrolidin-2-carbonsäure-(2,2,2-trichlorethyl)ester (58**)**

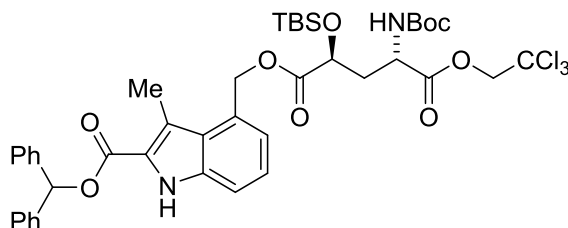


Zu einer Mischung aus 4-Hydroxypyrrolidin **136** (10,16 g, 28.0 mmol) und Imidazol (5.71 g, 84.1 mmol) in wasserfreiem DMF (120 mL) wurde tropfenweise eine Lösung von TBSCl (6.21 g, 41.2 mmol) in wasserfreiem DMF (50 mL) zugegeben. Nach vollständiger Zugabe wurde das Eisbad entfernt und das Reaktionsgemisch 18 h lang bei RT gerührt. Nach Verdünnen mit pH 3 Puffer (600 mL) wurde die Mischung mit MTBE (3 × 250 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden mit 10%iger Zitronensäure, H₂O und ges. NaCl-Lsg (je 150 mL) gewaschen und anschließend mit MgSO₄ entwässert. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand durch Säulenchromatographie (SiO₂, Petrolether/MTBE, 6:1) gereinigt. Es wurden 13.2 g (27.7 mmol, 99%) des TBS-Pyrrolidins **58** als farbloser Feststoff isoliert.

DC: $R_f = 0.47$ (Heptan/MTBE, 5:1)

Alle relevanten analytischen Daten stimmen mit den veröffentlichten Werten überein.^[36]

(4*S*)-5-((2'-Benzhydryloxy)carbonyl)-3'-methyl-1'*H*-indol-4'-yl)methyl)-4-((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)-2-*N*-(*tert*-butyloxycarbonyl)-*L*-glutaminsäure-2,2,2-trichlorethylester (137)



Eine Lösung des Indolylalkohols **40**^[36] (1.13 g, 3.03 mmol) in wasserfreiem THF (11 mL) wurde bei 0 °C tropfenweise zu einer Suspension von NaH (181 mg, 7.57 mmol) in wasserfreiem THF (11 mL) gegeben. Nach vollständiger Zugabe wurde das Gemisch weitere 15 min lang gerührt und anschließend auf –78 °C gekühlt. Danach wurde eine Lösung des γ -Lactams **59**^[36] (2.97 g, 6.06 mmol, 2 Äq.) in wasserfreiem THF (45 mL) langsam zugetropft. Die Mischung wurde nach vollständiger Zugabe 2 h lang bei –78 °C gerührt und dann mit ges. NH₄Cl-Lsg. (50 mL) versetzt. Nach Auftauen der Mischung auf RT (ca. 30 min) wurden EtOAc (100 mL) und H₂O (50 mL) zugegeben und die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wurde mit EtOAc (3 \times 50 mL) extrahiert, die organischen Extrakte vereinigt und mit ges. NaCl-Lsg. (100 mL) gewaschen. Nach Entwässern mit Na₂SO₄ wurden die Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand durch Säulenchromatographie (SiO₂, 300 g, Petrolether/EtOAc, 4:1) gereinigt. Es wurden 2.32 g (2.70 mmol, 89%) des Triesters **137** als farbloser Schaum erhalten. Nicht umgesetzter Indolylalkohol **40** (101 mg, 9%) und überschüssiges γ -Lactam **59** (1.26 g, 85%) wurden unverändert zurück gewonnen.

Spez. Drehung: $[\alpha]_{\text{D}}^{24} = -24.5$ (CHCl₃, $c = 1$).

DC: $R_f = 0.62$ (Heptan/EtOAc, 2:1).

IR: $\tilde{\nu} = 702$ (s), 1150 (s), 1250 (s), 1697 (m), 3340 (w) cm⁻¹.

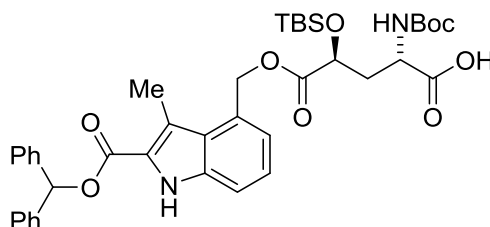
¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): $\delta = 0.00$ (s, 3H, CH₃), 0.05 (s, 3H, CH₃), 0.89 (s, 9H, *t*Bu), 1.42 (s, 9H, Boc), 2.11-2.35 (m, 2H, CH₂), 2.84 (s, 3H, CH₃), 4.40 (dd, $J = 9.3, 2.5$ Hz, 1H, CHOTBS), 4.55 (bd, $J = 11.7$ Hz, 2H, CHHCCl₃, CHNH), 4.91 (d, $J = 11.9$ Hz,

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 5.41 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H, NH), 5.49-5.61 (m, 2H, CH_2O), 7.19 (s, 1H, $\text{CH}(\text{Ph})_2$), 7.09-7.46 (m, 13H, $2 \times \text{Ph}$, Indol), 8.97 (s, 1H, Indolyl-NH).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): $\delta = -5.6, -5.0, 12.1, 18.0, 25.6, 28.2, 35.9, 51.1, 65.4, 69.6, 74.2, 77.6, 80.1, 94.5, 112.9, 120.5, 122.8, 123.6, 125.3, 126.4, 127.2, 128.1, 128.6, 129.3, 136.5, 139.8, 155.3, 161.4, 170.8, 172.4$.

HRMS (ESI): m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$ für $\text{C}_{42}\text{H}_{52}\text{Cl}_3\text{N}_2\text{O}_9\text{Si}$ ber.: 861.2502; gef.: 861.2499.

(4*S*)-5-((2'-Benzhydryloxy)carbonyl)-3'-methyl-1'*H*-indol-4'-yl)methyl)-4-((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)-2-*N*-(*tert*-butyloxycarbonyl)-*L*-glutaminsäure (138**)**



Der Triester **137** (2 g, 2.31 mmol) wurde in THF (40 mL) gelöst und mit KH_2SO_4 -Lsg. (12.5 mL, 1 M) sowie aktiviertem Zinkpulver¹ (5.46 g, 83.5 mmol) versetzt. Die Mischung wurde 10 h lang bei 45 °C gerührt und dabei ständig mit Ultraschall behandelt. Nach Filtration wurde das Gemisch im Vakuum eingeeengt, der Rückstand in 5%iger Zitronensäure (100 mL) aufgenommen und mit CHCl_3 (5×25 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden mit Na_2SO_4 entwässert und am Rotationsverdampfer eingeeengt. Nach Säulenchromatographie (SiO_2 , 150 g, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 99:1→10:1→9:1) wurden 1.38 g (1.89 mmol, 82%) der Säure **138** als farbloses Glas erhalten, getrennt von nicht umgesetzten Ausgangsmaterial (260 mg, 13%).

Spez. Drehung: $[\alpha]_{\text{D}}^{24} = -23.2$ (CHCl_3 , $c = 1$)

DC: $R_f = 0.33$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{HCOOH}$, 100:5:1).

IR: $\tilde{\nu} = 748$ (s), 833 (m), 1242 (s), 1697 (m), 2450 (w), 2931 (w) cm^{-1} .

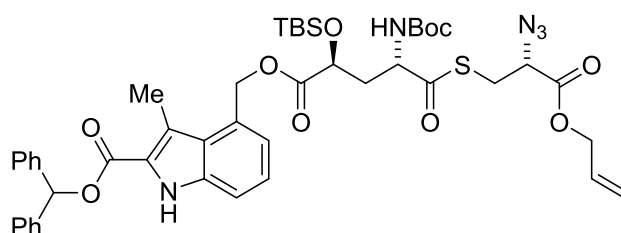
¹ Das Zn-Pulver wurde zur Aktivierung über einer Glasfritte für 1 min mit 2%-iger HCl behandelt und anschließend mit 2%-iger HCl (3 x), H_2O (3 x), EtOH (2 x) und Et_2O gewaschen.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = -0.04 (s, 3H, CH₃), 0.01 (s, 3H, CH₃), 0.84 (s, 9H, *t*Bu), 1.40 (s, 9H, Boc), 2.13 (bs, 1H), 2.26 (bs, 1H), 2.83 (s, 3H, CH₃), 4.30 (bs, 1H, CH), 4.44 (bs, 1H, CH), 5.44 (dd, J = 18.3, 12.5 Hz, 3H, CH₂O, NH), 7.18 (s, 1H, CH(Ph)₂), 7.09-7.45 (m, 13H, 2 × Ph, Indol), 8.94 (s, 1H, Indolyl-NH).

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = -5.7, -5.2, 12.2, 17.9, 25.5, 28.2, 36.0, 50.9, 65.1, 69.5, 77.7, 79.9, 112.9, 120.3, 122.3, 123.4, 125.2, 126.1, 127.1, 128.0, 128.5, 129.4, 136.7, 139.8, 155.9, 162.0, 172.7, 176.7.

HRMS (ESI): m/z [M + H]⁺ für C₄₀H₅₁N₂O₉Si ber.: 731.3358; gef.: 731.3365.

3-[5'-((2''-Benzhydryloxy)carbonyl)-3''-methyl-1''*H*-indol-4''-yl)methyl)-(S)-4'-((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)-2'-*N'*-(*tert*-butyloxycarbonyl)-*L*-glutaminyl)-propionylthio]-(R)-2-Azidopropionsäureallylester (139)



(*R*)-2-Azido-3-(tritylthio)propansäureallylester^[37] (880 mg, 2.05 mmol) wurde in CH₂Cl₂/TFA (16 mL, 9:1) gelöst, mit Et₃SiH (600 μ L, 3.72 mmol) versetzt und 1 h lang bei RT gerührt. Die Mischung wurde mit Toluol (20 mL) verdünnt und am Hochvakuum eingeeengt. Der Rückstand wurde in wasserfreiem THF (16 mL) gelöst und auf 0 °C gekühlt. Danach wurden die Carbonsäure **138** (1.0 g, 1.37 mmol), EtNiPr₂ (465 μ L, 3.42 mmol) und PyAOP (856 mg, 1.64 mmol) zugegeben. Das Kühlbad wurde entfernt und die Mischung 3 h lang bei RT gerührt, anschließend mit EtOAc (200 mL) verdünnt und mit pH 3 Puffer (2.5 M, 50 mL), halb-ges. NaHCO₃-Lsg (3 × 50 mL) und ges. NaCl-Lsg. (100 mL) gewaschen. Die organische Phase wurde mit MgSO₄ entwässert und im Vakuum eingeeengt. Reinigung des Rückstands durch Säulenchromatographie (SiO₂, 250 g, Petrolether/EtOAc, 3:1) ergab 1.18 g (1.32 mmol, 96%) des Thioesters **139** als farblosen Schaum.

Spez. Drehung: $[\alpha]_D^{24} = -57.2$ (CHCl₃, c = 1).

DC: R_f = 0.57 (Heptan/EtOAc, 2:1).

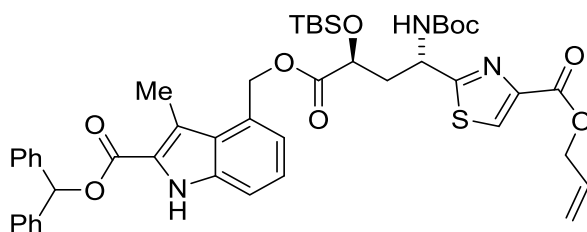
IR: $\tilde{\nu}$ = 694 (m), 748 (m), 964 (w), 1157 (s), 1242 (s), 1697 (s), 2113 (w), 2932 (w) cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = -0.02 (s, 3H, CH_3), 0.03 (s, 3H, CH_3), 0.88 (s, 9H, *t*Bu), 1.44 (s, 9H, Boc), 2.05-2.27 (m, 2H, CH_2), 2.85 (s, 3H, CH_3), 3.14 (dd, J = 14.1, 7.9 Hz, 1H, *CHHS*), 3.33 (dd, J = 13.9, 5.5 Hz, 1H, *CHHS*), 4.05 (dd, J = 7.8, 5.5 Hz, 1H, CHN_3), 4.38 (dd, J = 8.8, 2.4 Hz, 1H, *CHOTBS*), 4.46 (bs, 1H, *CHNHBoc*), 4.65 (d, J = 5.3 Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$), 5.25-5.37 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$), 5.48-5.62 (m, 3H, CH_2O , NH), 5.83-5.96 (m, 1H, $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$), 7.19 (s, 1H, $\text{CH}(\text{Ph})_2$), 7.10-7.45 (m, 13H, $2 \times \text{Ph}$, Indol), 8.91 (s, 1H, Indolyl-NH).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): δ = -5.6, -5.1, 12.1, 18.0, 25.6, 28.3, 30.0, 36.3, 58.1, 61.3, 65.3, 66.7, 69.4, 77.6, 80.4, 112.9, 119.4, 120.5, 122.7, 123.6, 125.4, 126.4, 127.2, 128.1, 128.6, 129.4, 131.0, 136.5, 139.9, 155.1, 161.4, 168.2, 172.3, 200.5.

HRMS (ESI): m/z $[\text{M} + \text{Na}]^+$ für $\text{C}_{46}\text{H}_{57}\text{N}_5\text{O}_9\text{SSiNa}$ ber.: 922.3488; gef.: 922.3487.

(1'*S*,3'*S*)-2-(3'-(2'-((Benzhydryloxy)carbonyl)-3'-methyl-1'-*H*-indol-4'-yl)methoxycarbonyl))-3'-*tert*-butyldimethylsilyloxy-1'-*tert*-butoxycarbonylaminoprop-1'-yl)thiazol-4-carbonsäureallylester (95)



Eine Lösung des Thioesters **139** (1.17 g, 1.3 mmol) in wasserfreiem THF (26 mL) wurde auf -20 °C gekühlt und eine Lösung von PPh_3 (515 mg, 1.96 mmol) in THF (4 mL) langsam zugetropft. Nach vollständiger Zugabe wurde das Gemisch innerhalb von 2 h auf RT erwärmt und anschließend 14 h lang bei 40 °C gerührt. Die Mischung wurde danach im Vakuum eingengt und der Rückstand in wasserfreiem CH_2Cl_2 (27 mL) gelöst. Die Lösung wurde auf -20 °C gekühlt und mit DBU (410 μL , 2.73 mmol) und BrCCl_3 (136 μL , 1.36 mmol) versetzt. Die Mischung wurde 1 h lang bei -20 °C gerührt, mit pH 7 Puffer (50 mL) verdünnt und mit CH_2Cl_2 ($3 \times 20 \text{ mL}$) extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden mit MgSO_4 entwässert und am Rotationsverdampfer eingengt. Reinigung des Rückstands durch Säulenchromatographie (SiO_2 , 80 g, Petrolether/EtOAc, 3:1) lieferte 1.01 g (1.17 mmol, 90%) des Thiazols **95** als farblosen Schaum.

Spez. Drehung: $[\alpha]_{\text{D}}^{24} = -37.3$ (CHCl_3 , $c = 1$).

DC: $R_f = 0.48$ (Heptan/EtOAc, 2:1).

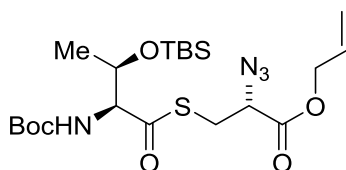
IR: $\tilde{\nu} = 748$ (s), 1172 (b), 1226 (s), 1342 (w), 1705 (s), 2931 (w) cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = -0.02$ (s, 3H, SiCH_3), 0.00 (s, 3H, SiCH_3), 0.90 (s, 9H, $t\text{Bu}$), 1.44 (s, 9H, Boc), 2.45-2.49 (m, 2H, CH_2), 2.87 (s, 3H, CH_3), 4.47 (dd, $J = 8.1, 4.5$ Hz, 1H, CHOTBS), 4.84 (d, $J = 5.8$ Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$), 5.21 (m, 1H, CHNHBoc), 5.29 (d, $J = 10.3$ Hz, 1H, $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHH}$), 5.40 (dd, $J = 17.2, 1.3$ Hz, 1H, $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHH}$), 5.57 (q, $J = 12.2$ Hz, 2H, CH_2O), 5.79 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H, NHBoc), 6.02 (m, 1H, $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$), 7.21 (s, 1H, $\text{CH}(\text{Ph})_2$), 7.14-7.48 (m, 13H, $2 \times \text{Ph}$, Indol), 8.10 (s, 1H, S-CH), 9.13 (s, 1H, Indolyl-NH).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): $\delta = -5.6, -5.1, 12.1, 18.0, 25.6, 28.2, 38.8, 50.1, 65.1, 69.5, 77.6, 80.1, 112.8, 118.7, 120.5, 122.6, 123.5, 125.3, 126.3, 127.2, 127.6, 128.0, 128.6, 129.4, 131.8, 136.6, 139.9, 146.9, 155.1, 160.9, 161.5, 172.5, 173.8$.

HRMS (ESI): m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$ für $\text{C}_{46}\text{H}_{56}\text{N}_3\text{O}_9\text{SSi}$ ber.: 854.3501; gef.: 854.3508.

(2*R*,2'*S*,3'*R*)-2-Azido-3-(*N*-Boc-O-(*tert*-butyldimethylsilyl)threonylthio)propansäureallyl-ester (141)



(*R*)-2-Azido-3-(tritylthio)propansäureallylester^[37] (10.74 g, 25.0 mmol) wurde in CH_2Cl_2 /TFA (100 mL, 1:1) gelöst, mit Et_3SiH (8.0 mL, 50.0 mmol) versetzt und 30 min lang bei 0 °C gerührt. Die Mischung wurde mit Toluol (100 mL) verdünnt und im Vakuum eingengt. Der Rückstand wurde in wasserfreiem CH_2Cl_2 (305 mL) gelöst, *L*-Boc-Thr(TBS)-OH (**140**)^[201] (9.17 g, 27.5 mmol) zugegeben, die Lösung auf 0 °C gekühlt und nacheinander HOBt (3.80 g, 27.5 mmol) und Et_3N (3.84 mL, 27.5 mmol) zugefügt. Das Gemisch wurde 15 min lang bei 0 °C gerührt und danach EDCI (5.27 g, 27.5 mmol) zugegeben. Nach Entfernen des Kühlbads wurde das Gemisch 24 h lang bei RT gerührt und anschließend mit EtOAc (1 L) verdünnt. Die Lösung wurde mit KHSO_4 -Lsg. (1 M, 250 mL) und ges.

NaCl-Lsg. (250 mL) gewaschen und mit MgSO_4 entwässert. Nach Einengen im Vakuum wurde der Rückstand durch Säulenchromatographie (SiO_2 , 750 g, Petrolether/MTBE, 10:1→6:1) gereinigt. Es wurden 9.81 g (19.5 mmol, 78%) des Thioesters **141** als farbloses Öl erhalten.

Spez. Drehung: $[\alpha]_{\text{D}}^{24} = -89.2$ (CHCl_3 , $c = 1$).

DC: $R_f = 0.33$ (Heptan/MTBE, 5:1).

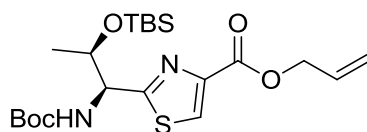
IR: $\tilde{\nu} = 757$ (m), 837 (m), 1161 (s), 1484 (m), 1693 (m), 1720 (s), 1745 (m), 2116 (m), 2856 (w), 2929 (w) cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, CDCl_3): $\delta = -0.03$ (s, 3H, CH_3), 0.03 (s, 3H, CH_3), 0.83 (s, 9H, $t\text{Bu}$), 1.18 (d, $J = 6.2$ Hz, 3H, CH_3), 1.49 (s, 9H, Boc), 3.04 (dd, $J = 13.8, 8.3$ Hz, 1H, CHHS), 3.36 (dd, $J = 13.7, 5.5$ Hz, 1H, CHHS), 4.01 (dd, $J = 8.1, 5.5$ Hz, 1H, CHN_3), 4.19 (d, $J = 9.3$ Hz, 1H, CHNHBoc), 4.48 (m, 1H, CHCH_3), 4.69 (dd, $J = 5.7, 0.9$ Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$), 5.27-5.33 (m, 2H, $\text{CH}=\text{CHH}$, NH), 5.40 (d, $J = 1.1$ Hz, $\text{CH}=\text{CHH}$), 5.85-6.00 (m, 1H, $\text{CH}=\text{CH}_2$).

$^{13}\text{C-NMR}$ (63 MHz, CDCl_3): $\delta = -5.3, -4.5, 17.9, 20.9, 25.7, 28.3, 30.1, 61.3, 66.1, 66.7, 68.4, 80.6, 119.4, 131.0, 155.8, 168.3, 201.2$.

HRMS (ESI): m/z $[\text{M} + \text{Na}]^+$ für $\text{C}_{21}\text{H}_{38}\text{N}_4\text{NaO}_6\text{SSi}$ ber.: 525.2174; gef.: 525.2177.

(1'S,2'R)-2-(2-tert-Butyldimethylsilyl-1-(tert-butoxycarbonylamino)propyl)thiazol-4-carbonsäureallylester (142)



Eine Lösung des Thioesters **141** (1.56 g, 3.10 mmol) in wasserfreiem THF (62 mL) wurde auf $-20\text{ }^\circ\text{C}$ gekühlt und eine Lösung von PPh_3 (1.22 g, 4.66 mmol) in wasserfreiem THF (9.5 mL) langsam zugetropft. Nach vollständiger Zugabe wurde das Gemisch langsam auf RT erwärmt und anschließend 18 h lang bei $40\text{ }^\circ\text{C}$ gerührt. Nach Einengen im Vakuum wurde der Rückstand in wasserfreiem CH_2Cl_2 (62 mL) gelöst, auf $-20\text{ }^\circ\text{C}$ gekühlt, mit DBU (974 μmol , 6.51 mmol) versetzt und 5 min lang gerührt. Danach wurde BrCCl_3 (321 μL , 3.26 mmol) tropfenweise zugegeben und die Mischung langsam auf RT erwärmt (1-2 h). Nach Verdünnen

mit EtOAc (200 mL) wurde mit KHSO_4 -Lsg. (100 mL, 1 M) und ges. NaCl-Lsg. (100 mL) gewaschen und mit MgSO_4 entwässert. Die Lösungsmittel wurden im Vakuum entfernt und das Rohprodukt durch Säulenchromatographie (SiO_2 , 250 g, Petrolether/EtOAc, 4:1) gereinigt. Es wurden 1.19 g (2.61 mmol, 84%) des Thiazols **142** als farbloses, zähes Öl erhalten.

Spez. Drehung: $[\alpha]_{\text{D}}^{24} = -21.7$ (CHCl_3 , $c = 1$).

DC: $R_f = 0.41$ (Heptan/EtOAc, 4:1).

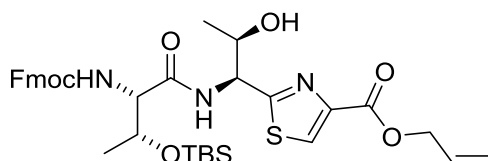
IR: $\tilde{\nu} = 777$ (m), 835 (m), 1163 (m), 1482 (m), 1716 (s), 2856 (w), 2929 (w), 2953 (w) cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , 323 K): $\delta = -0.29$ (s, 3H, CH_3), -0.03 (s, 3H, CH_3), 0.76 (s, 9H, Si*t*Bu), 1.23 (d, $J = 6.1$ Hz, 3H, CH_3), 1.47 (s, 9H, Boc), 4.63 (bd, $J = 4.1$ Hz, 1H, CHOTBS), 4.78-4.92 (m, 3H, $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$, CHNH), 5.26 (d, $J = 10.2$ Hz, 1H, $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHH}$), 5.38 (d, $J = 17.2$ Hz, 1H, $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHH}$), 5.57 (bs, 1H, NH), 5.97-6.06 (m, 1H, $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$), 8.06 (s, 1H, Thiazol-CH).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = -5.6$, -4.9 , 17.8, 20.4, 25.6, 28.3, 58.7, 65.8, 70.4, 80.3, 118.6, 127.3, 131.9, 147.1, 155.7, 160.9, 174.8.

HRMS (ESI): m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$ für $\text{C}_{21}\text{H}_{37}\text{N}_2\text{O}_5\text{SSi}$ ber.: 457.2187; gef.: 457.2192.

(1'*S*,2'*R*,2''*S*,3''*R*)-2-(1-(2-(((9*H*-Fluoren-9-yl)methoxy)carbonylamino)-3-*tert*-butyldimethylsilylbutanamido)-2-hydroxypropyl)thiazol-4-carbonsäureallylester (144)



Das Thiazol **142** (983 mg, 2.15 mmol) wurde in EtOAc (10 ml) gelöst und mit konz. HCl (10 mL) versetzt. Die Mischung wurde 30 min lang bei RT gerührt, mit Toluol (50 mL) verdünnt und anschließend im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wurde in MeOH (10 mL) aufgenommen und erneut eingeeengt. Der erhaltene Rückstand wurde in wasserfreiem CH_2Cl_2 (45 mL) gelöst, *L*-Fmoc-Thr(TBS)-OH (**143**)^[202] (1.08 g, 2.37 mmol) zugegeben, das Gemisch auf 0 °C gekühlt und nach Zugabe von HOBt (445 mg, 3.23 mmol) und Et_3N (330 μL , 2.47 mmol) 15 min lang bei 0 °C gerührt. Anschließend wurde EDCI (515 mg,

2.69 mmol) zugegeben und die Reaktion 18 h lang bei RT gerührt. Danach wurde mit EtOAc (135 mL) verdünnt, mit pH 3 Puffer und ges. NaCl-Lsg. (je 50 mL) gewaschen und mit MgSO₄ entwässert. Nach Einengen im Vakuum wurde der Rückstand durch Säulenchromatographie (SiO₂, 250 g, Petrolether/EtOAc, 2:1 → 3:2) gereinigt. Es wurden 982 mg (1.44 mmol, 67%) des Peptidthiazols **144** als farbloser Schaum erhalten.

Alternative Synthese aus Thiazol **52**:

Eine Lösung des Thiazol **52**^[36] (117 mg, 0.29 mmol) in wasserfreiem CH₂Cl₂ (5 mL) wurde mit Et₃SiH (94 µL, 0.58 mmol) und TFA (5 mL) versetzt und 25 min lang bei RT gerührt. Anschließend wurde die Mischung mit Toluol (10 mL) verdünnt und im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wurde in wasserfreiem DMF (3 mL) gelöst und auf 0 °C gekühlt. Danach wurden aufeinander folgend EtNiPr₂ (144 µL, 0.87 mmol), *L*-Fmoc-Thr(TBS)-OH (**143**)^[202] (148 mg, 0.32 mmol), HATU (132 mg, 0.34 mmol) und HOAt (47 mg, 0.34 mmol) zugegeben und die Mischung weitere 30 min bei 0 °C gerührt. Das Kühlbad wurde entfernt und 14 h lang bei RT gerührt. Die Reaktionsmischung wurde mit pH 3 Puffer (15 mL) verdünnt und mit CH₂Cl₂ (3 × 15 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden mit H₂O (15 mL) und ges. NaCl-Lsg. (20 mL) gewaschen und mit Na₂SO₄ entwässert. Die Lösungsmittel wurden am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand durch Säulenchromatographie (SiO₂, 40 g, Petrolether/Aceton, 3:1) gereinigt. Es wurden 187 mg (0.28 mmol, 96%) des Peptidothiazols **144** als farbloser Schaum erhalten.

Die analytischen Daten stimmten für beide Synthesewege überein.

Spez. Drehung: $[\alpha]_D^{24} = -47.5$ (CHCl₃, *c* = 1).

DC: *R_f* = 0.64 (Heptan/EtOAc, 1:1).

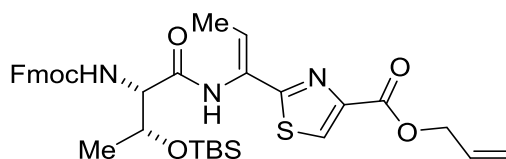
IR: $\tilde{\nu}$ = 740 (s), 1095 (m), 1211 (s), 1489 (m), 1720 (m), 2931 (w), 3332 (b), 3402 (b) cm⁻¹.

¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃): δ = 0.11 (s, 3H, SiCH₃), 0.15 (s, 3H, SiCH₃), 0.89 (s, 9H, *t*Bu), 0.98 (d, *J* = 6.2 Hz, 3H, CH₃), 1.29 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H, CH₃), 3.47 (bs, 1H, OH), 4.20-4.43 (m, 5H, CHOTBS, CHNH, Fmoc), 4.65 (q, *J* = 5.9 Hz, 1H, CHOH), 4.83 (d, *J* = 5.6 Hz, 2H, CH₂CH=CH₂), 5.22 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H, ThCHNH), 5.30 (d, *J* = 10.5 Hz, 1H, CH₂CH=CH₂), 5.41 (d, *J* = 16.9 Hz, 1H, CH₂CH=CH₂), 5.85 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H, NH), 6.00 (m, 1H, CH₂CH=CH₂), 7.35 (dt, *J* = 27.9, 7.4 Hz, 4H, Fmoc), 7.60 (d, *J* = 7.4 Hz, 2H, Fmoc), 7.69 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H, NH), 7.76 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H, Fmoc), 8.15 (s, 1H, CH-S).

^{13}C -NMR (63 MHz, CDCl_3): $\delta = -4.97, -4.85, 17.9, 18.0, 19.4, 25.7, 47.1, 54.9, 59.2, 65.9, 67.1, 68.0, 68.1, 118.9, 120.0, 125.1, 127.0, 128.0, 131.7, 141.3, 143.6, 143.8, 146.3, 156.1, 160.6, 169.9, 170.7$.

HRMS (ESI): m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$ für $\text{C}_{35}\text{H}_{46}\text{N}_3\text{O}_7\text{SSi}$ ber.: 680.2820; gef.: 680.2826.

(2''S,3''R)-2-((Z)-1-(2-(((9H-Fluoren-9-yl)methoxy)carbonylamino)-3-tert-butyltrimethylsilylbutanamido)prop-1-enyl)thiazol-4-carbonsäureallylester (145)



Zu einer Lösung des Alkohols **144** (50 mg, 73.6 μmol) in wasserfreiem CH_2Cl_2 (500 μL) und DMF (20 μL) wurde zuerst EDCI (28 mg, 147 μmol) und anschließend $\text{Cu}(\text{I})\text{Cl}$ (8.7 mg, 88 μmol) zugegeben. Die Mischung wurde 20 h lang bei RT gerührt, im Vakuum eingeeengt und der Rückstand in pH 3 Puffer (15 mL) aufgenommen. Es wurde mit EtOAc (3×15 mL) extrahiert und die vereinigten organischen Extrakte mit Na_2SO_4 entwässert. Nach Einengen im Vakuum wurde der Rückstand durch Säulenchromatographie (SiO_2 , 10 g, Petrolether/EtOAc, 2:1) gereinigt. Es wurden 41 mg (61.8 μmol , 84%) des Thiazols **145** als farbloser Schaum erhalten.

Spez. Drehung: $[\alpha]_{\text{D}}^{24} = +3.7$ (CHCl_3 , $c = 1.0$).

DC: $R_f = 0.38$ (Heptan/EtOAc, 2:1).

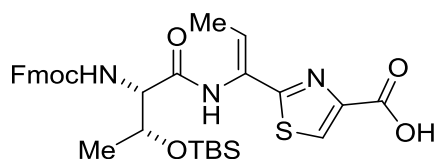
IR: $\tilde{\nu} = 740$ (s), 833 (s), 1095 (m), 1226 (m), 1496 (m), 1712 (m), 2854 (w), 2931 (w) cm^{-1} .

^1H -NMR (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.16$ (s, 3H, CH_3), 0.19 (s, 3H, CH_3), 0.89 (s, 9H, $t\text{Bu}$), 1.27 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H, CH_3), 1.85 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H, CH_3), 4.24 (t, $J = 7.0$ Hz, 1H, CHCONH), 4.39-4.48 (m, 4H, CHOTBS , Fmoc), 4.82 (d, $J = 5.6$ Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$), 5.28 (d, $J = 10.4$ Hz, 1H, $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHH}$), 5.39 (d, $J = 17.2$ Hz, 1H, $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHH}$), 5.93 (d, $J = 17.2$ Hz, 1H, NH), 6.01 (m, 1H, $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$), 6.66 (q, $J = 7.1$ Hz, 1H, $=\text{CH}-\text{CH}_3$), 7.34 (dt, $J = 28.4, 7.4$ Hz, 4H, Fmoc), 7.61 (d, $J = 7.4$ Hz, 2H, Fmoc), 7.75 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H, Fmoc), 8.08 (s, 1H, S-CH), 8.41 (bs, 1H, NH).

^{13}C -NMR (75 MHz, CDCl_3): $\delta = -5.0, -4.8, 14.3, 17.8, 18.1, 25.7, 47.1, 59.5, 65.9, 67.1, 68.1, 118.8, 119.9, 125.1, 127.96, 127.01, 127.1, 127.7, 127.9, 131.9, 141.3, 143.6, 143.8, 147.1, 156.2, 160.9, 167.0, 168.1$.

HRMS (ESI): m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$ ber. für $\text{C}_{35}\text{H}_{44}\text{N}_3\text{O}_6\text{SSi}$: 662.2715; gef.: 662.2722.

(2''S,3''R)-2-((Z)-1-(2-(((9H-Fluoren-9-yl)methoxy)carbonylamino)-3-tert-butylidimethylsilylbutanamido)prop-1-enyl)thiazol-4-carbonsäure (110)



Eine Lösung des Allylesters **145** (342 mg, 0.52 mmol) in entgastem, wasserfreiem THF (9 mL), wurde auf 0 °C gekühlt, PhSiH_3 (122 μL , 0.98 mmol) und eine Lösung von $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (60 mg, 0.05 mmol) in THF (1 mL) zugegeben. Die Mischung wurde 30 min lang gerührt und anschließend im Vakuum eingengt. Der Rückstand wurde durch Säulenchromatographie (SiO_2 , 35 g, $\text{CH}_2\text{Cl}_2 \rightarrow \text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 30:1 \rightarrow 20:1) gereinigt. Es wurden 307 mg (0.50 mmol, 96%) der Thiazolcarbonsäure **110** als leicht gelbes Glas erhalten.

Spez. Drehung: $[\alpha]_{\text{D}}^{24} = +9.4$ (CHCl_3 , $c = 1$);

DC: $R_f = 0.23$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{HCOOH}$, 100:5:1).

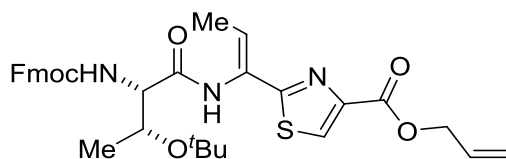
IR: $\tilde{\nu} = 740$ (s), 833 (s), 1242 (m), 1496 (s), 1674 (s), 1975 (b), 2931 (w) cm^{-1} .

^1H -NMR (300 MHz, $\text{MeOH}-d_4$): $\delta = 0.06$ (s, 3H, SiCH_3), 0.11 (s, 3H, SiCH_3), 0.88 (s, 9H, $t\text{Bu}$), 1.23 (bs, 3H, CH_3), 1.68 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H, CH_3), 4.13 (t, $J = 6.1$ Hz, 1H, CHCONH), 4.33 (m, 4H, CHOTBS , Fmoc), 6.50 (bd, $J = 7.2$ Hz, 1H, $=\text{CH}-\text{CH}_3$), 7.23 (t, $J = 6.3$ Hz, 2H, Fmoc), 7.33 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H, Fmoc), 7.58 (m, 2H, Fmoc), 7.75 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H, Fmoc), 7.92 (s, 1H, S-CH).

^{13}C -NMR (75 MHz, $\text{MeOH}-d_4$): $\delta = -4.4, -4.2, 14.3, 18.9, 21.3, 26.4, 32.1, 62.4, 68.3, 69.9, 120.9, 126.2, 128.1, 128.8, 142.6, 145.0, 145.3, 158.6, 168.6, 171.9$.

HRMS (ESI): m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$ für $\text{C}_{32}\text{H}_{40}\text{N}_3\text{O}_6\text{SSi}$ ber.: 622.2402; gef.: 662.2412.

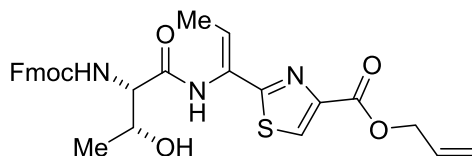
(2''S,3''R)-2-((Z)-1-(2-(((9H-Fluoren-9-yl)methoxy)carbonylamino)-3-tert-butoxybutanamido)prop-1-enyl)thiazol-4-carbonsäureallylester (54)



Analog der Darstellung des Thiazols **145** wurde das Thiazol **53**^[36] (50 mg, 80.4 μ mol) mit EDCI (31 mg, 160.8 μ mol) und Cu(I)Cl (9.6 mg, 96.5 μ mol) in CH₂Cl₂ (500 μ L) und DMF (20 μ L) umgesetzt. Es wurden 36 mg (60.3 μ mol, 75%) des Thiazols **54** als farbloser Schaum erhalten.

Alle relevanten analytischen Daten stimmen mit den veröffentlichten Werten überein.^[36]

(2''S,3''R)-2-((Z)-1-(2-(((9H-Fluoren-9-yl)methoxy)carbonylamino)-3-hydroxybutanamido)prop-1-enyl)thiazol-4-carbonsäureallylester (146)



Zu einer Lösung des TBS-Ethers **145** (250 mg, 0.38 mmol) in wasserfreiem THF (2 mL) wurde bei 0 °C tropfenweise eine Mischung aus TBAF (1 M in THF, 830 μ L, 0.83 mmol) und AcOH (95 μ L, 1.66 mmol) in wasserfreiem THF (2 mL) zugegeben. Die Mischung wurde 2 h lang bei 0 °C und anschließend 3 h lang bei RT gerührt. Nach Verdünnen mit pH 7 Puffer (10 mL) wurde mit EtOAc (3 \times 15 mL) extrahiert und die vereinigten organischen Extrakte mit H₂O und ges. NaCl-Lsg. (je 20 mL) gewaschen. Nach Entwässern mit Na₂SO₄ und Einengen im Vakuum wurde der Rückstand durch Säulenchromatographie (SiO₂, 25 g, Petrolether – EtOAc, 1:2) gereinigt. Es wurden 203 mg (0.37 mmol, 98%) des Alkohols **146** als farbloser Feststoff erhalten.

Alternativ, wurde der entsprechende *t*-Bu-Ether **53** (500 mg, 0.83 mmol) in wasserfreiem CH₂Cl₂ (5 ml) gelöst, mit Et₃SiH (267 μ L, 1.66 mmol) und TFA (3 mL) versetzt und bei RT bis zum vollständigen Umsatz gerührt (30-60 min, DC-Kontrolle). Die Mischung wurde mit pH 7 Puffer (20 mL) verdünnt, mit CH₂Cl₂ (3 \times 15 mL) extrahiert, und die vereinigten organischen Extrakte mit Na₂SO₄ entwässert. Nach Entfernen des Lösungsmittels und

Reinigung des Rückstands durch Säulenchromatographie (SiO₂, 50 g, Petrolether/EtOAc, 1:2) wurden 430 mg (0.79 mmol, 95%) des Alkohols **146** als farbloser Feststoff erhalten.

Die analytischen Daten stimmten für beide Synthesewege überein.

Spez. Drehung: $[\alpha]_D^{24} = -31.5$ (CHCl₃, $c = 0.3$).

Schmelzpunkt: 132-133 °C.

DC: $R_f = 0.37$ (Heptan/EtOAc, 1:2).

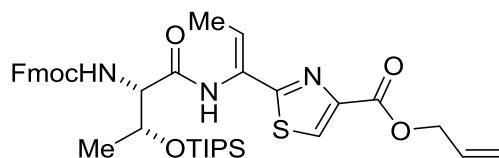
IR: $\tilde{\nu} = 732$ (s), 1087 (m), 1234 (s), 1658 (s), 2330 (w), 3271 (w) cm⁻¹.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): $\delta = 1.27$ (d, $J = 6.3$ Hz, 3H, CH₃), 1.85 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H, CH₃), 4.24 (t, $J = 7.0$ Hz, 1H, Fmoc), 4.36-4.49 (m, 4H, Fmoc, 2 × CH), 4.8 (d, $J = 5.8$ Hz, 2H, CH₂CH=CH₂), 5.29 (d, $J = 10.3$ Hz, 1H, CH₂CH=CHH), 5.38 (d, $J = 17.1$ Hz, 1H, CH₂CH=CHH), 5.93-6.08 (m, 2H, CH₂CH=CH₂, NH), 6.56 (q, $J = 6.9$ Hz, 1H, CH), 7.28-7.42 (m, 4H, Fmoc), 7.61 (dd, $J = 6.6, 3.6$ Hz, 2H, Fmoc), 7.76 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H, Fmoc), 8.01 (s, 1H, S-CH).

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): $\delta = 14.1, 18.3, 47.1, 60.0, 66.1, 67.1, 67.7, 119.1, 119.9, 124.9, 125.1, 126.8, 127.0, 127.7, 128.7, 130.1, 131.6, 141.3, 143.7, 146.3, 156.5, 160.5, 167.1, 170.4$.

HRMS (ESI): m/z [M + Na]⁺ für C₂₉H₂₉N₃O₆SNa ber.: 570.1669; gef.: 570.1683.

(2''S,3''R)-2-((Z)-1-(2-(((9H-Fluoren-9-yl)methoxy)carbonylamino)-3-triisopropylsilylbutanamido)prop-1-enyl)thiazol-4-carbonsäureallylester (147)



Eine Lösung des Alkohols **146** (260 mg, 0.47 mmol) in wasserfreiem CH₂Cl₂ (10 mL) wurde auf 0 °C gekühlt, mit 2,6-Lutidin (243 µL, 2.09 mmol) und TIPSOTf (282 µL, 1.05 mmol) tropfenweise versetzt. Die Mischung wurde 1 h lang bei 0 °C gerührt, anschließend mit EtOAc (50 mL) verdünnt und mit 0.5 M HCl, pH 3 Puffer, H₂O und ges. NaCl-Lsg. (je 25 mL) gewaschen. Nach Entwässern mit Na₂SO₄ wurden die Lösungsmittel im Vakuum

entfernt und der Rückstand durch Säulenchromatographie (SiO₂, 40 g, Petrolether/EtOAc, 2:1) gereinigt. Es wurden 309 mg (0.44 mmol, 92%) des TIPS-Ethers **147** als farbloser Schaum erhalten.

Spez. Drehung: $[\alpha]_D^{24} = +2.4$ (CHCl₃, $c = 1$).

DC: $R_f = 0.41$ (Heptan/EtOAc, 2:1).

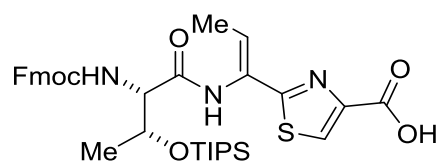
IR: $\tilde{\nu} = 741$ (s), 1203 (s), 1489 (s), 1697 (s), 1975 (m), 2021 (m), 2939 (w) cm⁻¹.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): $\delta = 1.10$ (bs, 18H, TIPS), 1.36 (d, $J = 6.2$ Hz, 3H, CH₃), 1.85 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H, CH₃), 4.23 (t, $J = 6.8$ Hz, 1H, Fmoc), 4.43 (d, $J = 7.1$ Hz, 2H, Fmoc), 4.50 (bs, 1H, CH), 4.58 (m, 1H, CH), 4.82 (d, $J = 5.6$ Hz, 2H, CH₂CH=CH₂), 5.28 (d, $J = 10.3$ Hz, 1H, CH₂CH=CHH), 5.40 (d, $J = 18$ Hz, 1H, CH₂CH=CHH), 5.96-6.09 (m, 2H, CH₂CH=CH₂, OH), 6.72 (q, $J = 6.9$ Hz, 1H, CH), 7.26-7.42 (m, 4H, Fmoc, NH), 7.61 (d, $J = 7.1$ Hz, 2H, Fmoc), 7.76 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H, Fmoc), 8.08 (s, 1H, S-CH).

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): $\delta = 12.1, 14.2, 18.0, 47.1, 59.2, 65.9, 67.1, 68.5, 118.8, 119.9, 125.1, 126.9, 127.0, 127.6, 127.7, 127.8, 131.9, 141.29, 141.31, 143.6, 143.8, 147.2, 156.1, 160.1, 167.1, 168.1$.

HRMS (ESI): m/z $[M + Na]^+$ für C₃₈H₄₉N₃O₆SSiNa ber.: 726.3004; gef.: 726.3006.

(2''S,3''R)-2-((Z)-1-(2-(((9H-Fluoren-9-yl)methoxy)carbonylamino)-3-triisopropylsilylbutanamido)prop-1-enyl)thiazol-4-carbonsäure (111**)**



Eine Lösung des Allylestere **147** (300 mg, 0.43 mmol) in entgastem, wasserfreiem THF (5 mL) wurde auf 0 °C gekühlt, PhSiH₃ (150 µL, 1.2 mmol) und eine Lösung von Pd(PPh₃)₄ (60 mg, 0.05 mmol) in THF (1 mL) zugegeben. Die Mischung wurde 15 min lang gerührt und anschließend im Vakuum eingedunstet. Der Rückstand wurde durch Säulenchromatographie (SiO₂, 40 g, CH₂Cl₂ → CH₂Cl₂/MeOH, 30:1→20:1) gereinigt. Es wurden 280 mg (0.42 mmol, 99%) der Thiazolcarbonsäure **111** als leicht gelbes Glas erhalten.

Spez. Drehung: $[\alpha]_{\text{D}}^{24} = +5.3$ ($c = 1$).

DC: $R_f = 0.26$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{HCOOH}$, 100:5:1).

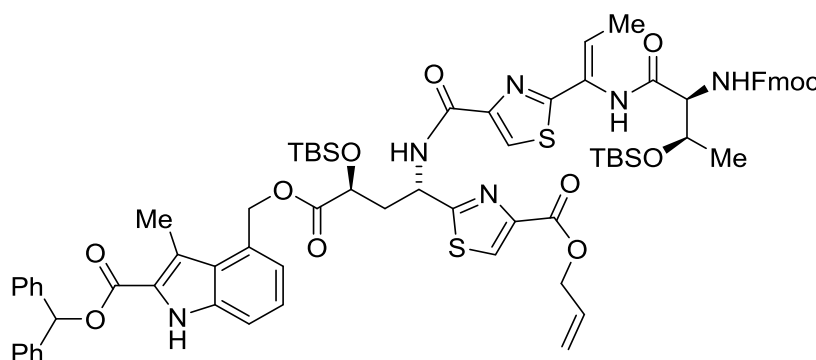
IR: $\tilde{\nu} = 741$ (s), 1095 (w), 1234 (m), 1496 (m), 1689 (m), 1975 (w), 2014 (w), 2160 (w), 2939 (w) cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{MeOH-}d_4$): $\delta = 1.06$ (bs, 18H, TIPS), 1.28 (d, $J = 5.5$ Hz, 3H, CH_3), 1.80 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H, CH_3), 4.24 (m, 1H, Fmoc), 4.34 (m, 1H, CH), 4.41-4.55 (m, 3H, Fmoc, CH), 6.69 (q, $J = 6.9$ Hz, 1H, CH), 6.84 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H, NH), 7.25-7.40 (m, 5H, Fmoc, NH), 7.66 (m, 2H, Fmoc), 7.78 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H, Fmoc), 8.21 (s, 1H, S-CH).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 13.8$, 14.5, 18.6, 18.65, 21.1, 62.2, 67.9, 70.3, 79.5, 120.9, 126.1, 128.1, 128.3, 128.8, 129.1, 129.5, 142.7, 145.1, 145.3, 158.5, 168.9, 171.3.

HRMS (ESI): m/z $[\text{M} + \text{Na}]^+$ für $\text{C}_{35}\text{H}_{45}\text{N}_3\text{O}_6\text{SSiNa}$ ber.: 686.2691; gef.: 686.2695.

Bis-Thiazol 149



Eine Lösung des Boc-geschützten Amins **95** (200 mg, 0.23 mmol) in wasserfreiem CH_2Cl_2 (20 mL) wurde auf 0°C gekühlt, mit 2,6-Lutidin (585 μL , 5.02 mmol) und anschließend mit einer Lösung von TBSOTf (585 μL , 2.54 mmol) in CH_2Cl_2 (5 mL) versetzt. Die Mischung wurde langsam auf RT erwärmt und 18 h lang gerührt. Nach Einengen im Hochvakuum wurde der Rückstand in wasserfreiem THF (16 mL) gelöst und auf 0°C gekühlt. Die Thiazolyl-Säure **110** (146 mg, 0.23 mmol), HATU (116 mg, 0.31 mmol) und HOAt (200 mg, 1.50 mmol) wurden nacheinander zugegeben. Nach 15 min bei 0°C wurde NaHCO_3 (58 mg, 0.69 mmol) zugefügt und die Mischung langsam auf RT erwärmt. Nach 41 h Rühren bei RT (DC-Kontrolle) wurde das Gemisch mit EtOAc (50 mL) verdünnt, mit pH 3 Puffer (15 mL), halb-ges. NaHCO_3 -Lsg. (3×15 mL), H_2O (15 mL) und ges. NaCl -Lsg. (25 mL) gewaschen.

Die organische Phase wurde mit Na₂SO₄ entwässert und am Rotationsverdampfer eingengt. Nach Säulenchromatographie (SiO₂, 50 g, Petrolether/EtOAc, 2:1) wurden 125 mg (0.91 mmol, 39%) des Bis-Thiazols **149** als farbloses Glas erhalten.

Spez. Drehung: $[\alpha]_{\text{D}}^{24} = -9.4$ ($c = 0.75$).

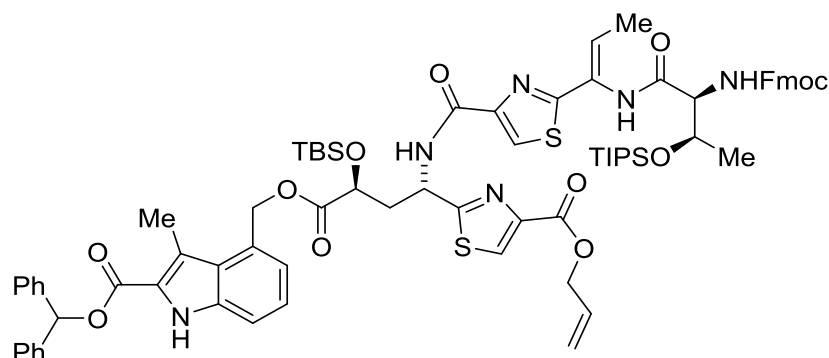
DC: $R_f = 0.29$ (Heptan/EtOAc, 2:1).

IR: $\tilde{\nu} = 741$ (m), 1095 (m), 1489 (s), 1674 (m), 1712 (m), 1975 (b), 2160 (w), 2931 (w) cm⁻¹.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): $\delta = -0.09$ (s, 3H, SiCH₃), -0.03 (s, 3H, SiCH₃), 0.15 (s, 3H, SiCH₃), 0.18 (s, 3H, SiCH₃), 0.83 (s, 9H, Si*t*Bu), 0.89 (s, 9H, Si*t*Bu), 1.23 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H, CH₃), 1.82 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H, CH₃), 2.68 (bs, 2H, CH₂), 2.82 (s, 3H, CH₃), 4.20 (t, $J = 6.7$ Hz, 1H, Fmoc), 4.35 (bs, 1H, CHCONH), 4.47 (m, 4H, Fmoc, 2 × CHOTBS), 4.80 (d, $J = 5.7$ Hz, 2H, CH₂CH=CH₂), 5.26 (d, $J = 10.6$ Hz, 1H, CH₂CH=CHH), 5.37 (d, $J = 17.0$ Hz, 1H, CH₂CH=CHH), 5.51 (q, $J = 12.3$ Hz, 2H, CH₂O), 5.69 (q, $J = 7.5$ Hz, 1H, CH₂CHNH), 5.86 (bs, 1H, CONH), 5.99 (m, 1H, CH₂CH=CH₂), 6.70 (d, $J = 6.9$ Hz, =CHCH₃), 7.17 (s, 1H, CH(Ph)₂), 7.11 - 7.44 (m, 17H, Fmoc, Indol, 2 × Ph), 7.57 (d, $J = 7.0$ Hz, 2H, Fmoc), 7.74 (d, $J = 7.4$ Hz, 2H, Fmoc), 7.96 (m, 2H, S-CH, NH), 8.06 (s, 1H, S-CH), 8.22 (s, 1H, NH), 8.84 (s, 1H, Indolyl-NH).

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): $\delta = -5.5$, -5.1 , -5.0 , -4.7 , 12.2 , 14.1 , 17.9 , 18.1 , 25.6 , 25.8 , 39.1 , 47.1 , 47.8 , 59.4 , 65.1 , 65.9 , 67.1 , 68.0 , 69.4 , 77.5 , 112.6 , 118.8 , 120.0 , 120.7 , 122.5 , 123.5 , 125.0 , 123.5 , 125.0 , 125.4 , 126.3 , 127.0 , 127.20 , 127.22 , 127.5 , 127.7 , 128.1 , 128.6 , 129.7 , 130.5 , 131.9 , 136.5 , $139.$, 141.3 , 143.6 , 143.7 , 146.7 , 149.6 , 156.2 , 160.6 , 160.8 , 161.4 , 166.8 , 168.4 , 172.7 .

HRMS (ESI): m/z $[M + Na]^+$ für C₇₃H₈₄N₆NaO₁₂S₂Si₂ ber.: 1379.5019; gef.: 1379.5007.

Bis-Thiazol 150

Eine Lösung des Boc-geschützten Amins **95** (100 mg, 0.12 mmol) in wasserfreiem CH_2Cl_2 (5 mL) wurde auf 0°C gekühlt, mit 2,6-Lutidin (68 μL , 0.58 mmol) und anschließend mit einer Lösung von TBSOTf (67 μL , 0.29 mmol) in CH_2Cl_2 (1.5 mL) versetzt. Die Mischung wurde 1 h lang bei 0°C und anschließend 2.5 h bei RT gerührt. Nach Einengen im Hochvakuum (45 min) wurde der Rückstand in wasserfreiem THF (6 mL) gelöst und auf 0°C gekühlt. Die TIPS-Thiazolyl-Säure **111** (82 mg, 0.12 mmol), HATU (100 mg, 0.26 mmol) und HOAt (58 mg, 0.43 mmol) wurden zugegeben. Nach 15 min bei 0°C wurde NaHCO_3 (30 mg, 0.36 mmol) zugefügt und die Mischung langsam auf RT erwärmt. Nach 41 h Rühren bei RT (DC-Kontrolle) wurde das Gemisch wie für die Verbindung **149** angegeben aufgearbeitet und gereinigt. Es wurden 116 mg (0.08 mmol, 71%) des Bis-Thiazols **150** als farbloser Schaum erhalten.

Spez. Drehung: $[\alpha]_{\text{D}}^{24} = -14.2$ ($c = 1.0$).

DC: $R_f = 0.51$ (Heptan/EtOAc, 2:1).

IR: $\tilde{\nu} = 741$ (s), 1095 (m), 1226 (s), 1481 (s), 1689 (s), 1975 (s), 2013 (s), 2931 (w) cm^{-1} .

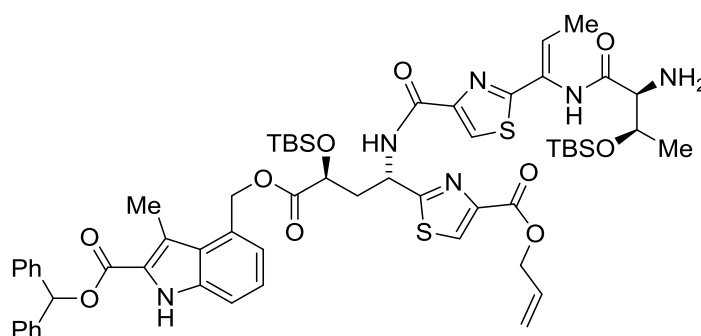
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = -0.09$ (s, 3H, SiCH_3), -0.03 (s, 3H, SiCH_3), 0.83 (s, 9H, $\text{Si}t\text{Bu}$), 1.01-1.20 (m, 21H, $\text{Si}(i\text{Pr})_3$), 1.31 (d, $J = 6.2$ Hz, 3H, CH_3), 1.83 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H, CH_3), 2.65-2.70 (m, 2H, CH_2), 2.82 (s, 3H, CH_3), 4.20 (t, $J = 6.9$ Hz, 1H, CHNHfmoc), 4.41-4.51 (m, 4H, Fmoc, CHOTBS), 4.56 (m, 1H, CHOTIPS), 4.80 (d, $J = 5.8$ Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$), 5.26 (dd, $J = 10.6, 1$ Hz, 1H, $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHH}$), 5.37 (dd, $J = 17.2, 1.4$ Hz, 1H, $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHH}$), 5.52 (q, $J = 12.4$ Hz, 2H, CH_2O), 5.70 (m, 1H, CH_2CHNH), 5.97 (m, 2H, CONH , $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$), 6.75 (q, $J = 7.3$ Hz, $=\text{CHCH}_3$), 7.17 (s, 1H, $\text{CH}(\text{Ph})_2$), 7.11-7.44 (m, 17H, Fmoc, Indol, $2 \times \text{Ph}$), 7.58 (d, $J = 6.8$ Hz, 2H, Fmoc), 7.75 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H, Fmoc),

7.94 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H, NH), 7.98 (s, 1H, S-CH), 8.07 (s, 1H, S-CH), 8.88 (s, 1H, Indolyl-NH).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = -5.5, -5.2, 12.09, 12.13, 13.9, 14.2, 17.98, 17.99, 18.04, 18.2, 21.0, 24.3, 25.6, 39.0, 47.1, 47.8, 59.2, 60.3, 65.1, 65.8, 67.1, 68.3, 69.4, 77.5, 112.7, 118.7, 119.9, 120.2, 120.6, 122.5, 123.5, 125.3, 126.3, 127.0, 127.16., 127.19, 127.5, 127.7, 128.0, 128.6, 129.6, 131.8, 136.5, 136.6, 139.9, 141.25., 141.27, 143.6, 143.7, 146.7, 149.6, 156.1, 157.5, 160.6, 160.8, 161.4, 166.9, 168.4, 171.1, 171.6, 172.6$.

HRMS (ESI): m/z $[\text{M} + \text{Na}]^+$ ber. für $\text{C}_{76}\text{H}_{90}\text{N}_6\text{NaO}_{12}\text{S}_2\text{Si}_2$: 1421.5489; gef.: 1421.5485.

TBS-Bis-Thiazol-Amin 93



Das Fmoc-geschützte Amin **149** (61 mg, 44.9 μmol) wurde in wasserfreiem CH_2Cl_2 (14 mL) gelöst, auf -20°C gekühlt und eine Lösung von DBU (1.04 mL, 6.70 mmol) in CH_2Cl_2 (8 mL) langsam zugetropft. Nach vollständiger Zugabe wurde 5 min lang gerührt und dann mit ges. NaHCO_3 -Lsg. und H_2O (je 20 mL) verdünnt. Die Mischung wurde mit CH_2Cl_2 (3×20 mL) extrahiert und die vereinigten organischen Extrakte mit Na_2SO_4 entwässert. Nach Einengen im Vakuum wurde der Rückstand durch Säulenchromatographie (SiO_2 , 15 g, Petrolether/EtOAc, 1:1, dann $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 20:1) gereinigt. Es wurden 50 mg (44.0 μmol , 98%) des Amins **93** als farbloses Glas erhalten.

Spez. Drehung: $[\alpha]_{\text{D}}^{24} = -28.7$ (CHCl_3 , $c = 1$).

DC: $R_f = 0.38$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 20:1).

IR: $\tilde{\nu} = 748$ (s), 1095 (s), 1195 (s), 1226 (s), 1465 (s), 1681 (s), 1975 (m), 2931 (w) cm^{-1} .

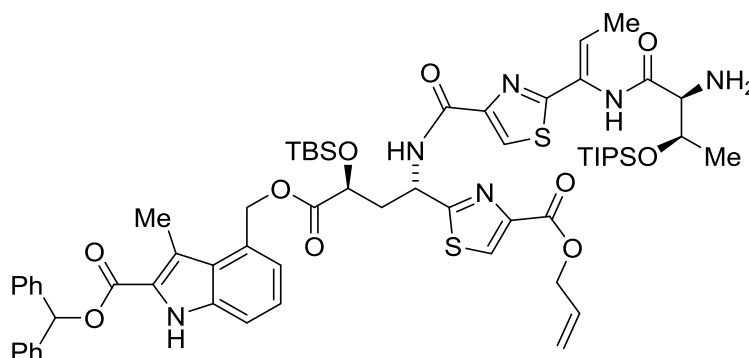
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = -0.08$ (s, 3H, CH_3), -0.03 (s, 3H, CH_3), 0.03 (s, 3H, CH_3), 0.09 (s, 3H, CH_3), 0.83 (s, 9H, $t\text{Bu}$), 0.85 (s, 9H, $t\text{Bu}$), 1.24 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H, CH_3), 1.82 (d,

$J = 7.2$ Hz, 3H, CH₃), 2.65 (t, $J = 6.5$ Hz, 2H, CH₂), 2.82 (s, 3H, CH₃), 3.28 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H, CH), 4.49 (t, $J = 6.2$ Hz, 1H, CHOTIPS), 4.66 (m, 1H, CHOTBS), 4.80 (d, $J = 5.7$ Hz, 2H, CH₂CH=CH₂), 5.26 (d, $J = 10.2$ Hz, 1H, CH₂CH=CHH), 5.38 (d, $J = 18.3$ Hz, 1H, CH₂CH=CHH), 5.52 (q, $J = 12.2$ Hz, 2H, CH₂O), 5.67 (q, $J = 7.8$ Hz, 1H, CH₂CHNH), 5.93-6.06 (m, 1H, CH₂CH=CH₂), 6.58 (q, $J = 7.2$ Hz, 1H, =CHCH₃), 7.17 (s, 1H, CH(Ph)₂), 7.11-7.44 (m, 13H, Indol, 2 × Ph), 7.93 (s, 1H, S-CH), 7.96 (bs, 1H, NH), 8.07 (s, 1H, S-CH), 8.86 (s, 1H, NH), 9.35 (s, 1H, NH).

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = -5.5, -5.1, -4.8, -4.3, 12.2, 14.4, 17.9, 18.1, 20.8, 25.7, 25.8, 39.4, 47.7, 60.6, 65.1, 65.9, 68.0, 69.4, 77.5, 112.6, 118.8, 120.7, 122.4, 123.2, 123.5, 125.4, 125.9, 126.3, 127.2, 128.0, 128.1, 128.12, 128.6, 129.7, 131.9, 136.5, 139.9, 146.7, 149.3, 160.7, 160.8, 161.4, 167.3, 171.5, 172.0, 172.7.

HRMS (ESI): m/z $[M + H]^+$ für $C_{61}H_{81}N_6O_{10}S_2Si_2$ ber.: 1177.4989; gef.: 1177.4994.

TIPS-Bis-Thiazol-Amin 94



Eine Lösung des Fmoc-geschützten Amins **150** (68 mg, 48.6 μmol) in wasserfreiem CH_2Cl_2 (15 mL), wurde auf $-20\text{ }^\circ\text{C}$ gekühlt und mit einer Lösung von DBU (1.13 mL, 7.25 mmol) in CH_2Cl_2 (8.5 mL) tropfenweise versetzt. Nach erfolgter Zugabe wurde noch für 5 min gerührt, dann mit ges. NaHCO_3 -Lsg. und H_2O (je 20 mL) verdünnt und mit CH_2Cl_2 ($3 \times 20\text{ mL}$) extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden mit Na_2SO_4 entwässert und im Vakuum eingeeengt. Reinigung des Rückstands durch Säulenchromatographie (SiO_2 , 15 g, Petrolether/EtOAc 1:1, dann $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 20:1) lieferte 54 mg (45.9 μmol , 95%) des Amins **94** als farbloses Glas.

Spez. Drehung: $[\alpha]_{\text{D}}^{24} = -28.7$ (CHCl_3 , $c = 1$).

DC: $R_f = 0.38$ (CH₂Cl₂/MeOH, 20:1).

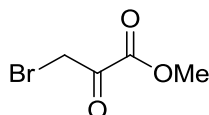
IR: $\tilde{\nu}$ = 748 (s), 1095 (s), 1195 (s), 1226 (s), 1465 (s), 1681 (s), 1975 (m), 2931 (w) cm^{-1} .

^1H -NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = -0.09 (s, 3H, CH_3), -0.03 (s, 3H, CH_3), 0.83 (s, 9H, *t*Bu), 1.05 (bs, 21H, TIPS), 1.31 (d, J = 6.3 Hz, 3H, CH_3), 1.82 (d, J = 7.1 Hz, 3H, CH_3), 2.64 (t, J = 6.7 Hz, 2H, CH_2), 2.82 (s, 3H, CH_3), 3.35 (d, J = 2.4 Hz, 1H, CH), 4.48 (t, J = 6.1 Hz, 1H, CHOTIPS), 4.66 (dd, J = 6.3, 2.2 Hz, 1H, CHOTBS), 4.81 (d, J = 5.7 Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$), 5.26 (d, J = 10.4 Hz, 1H, $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHH}$), 5.38 (dd, J = 17.2, 1.3 Hz, 1H, $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHH}$), 5.52 (q, J = 12.4 Hz, 2H, CH_2O), 5.67 (q, J = 7.4 Hz, 1H, CH_2CHNH), 5.98 (m, 1H, $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$), 6.58 (q, J = 7.1 Hz, 1H, $=\text{CHCH}_3$), 7.17 (s, 1H, $\text{CH}(\text{Ph})_2$), 7.11-7.44 (m, 13H, indole, $2 \times \text{Ph}$), 7.91-7.93 (m, 2H, NH, S-CH), 8.07 (s, 1H, S-CH), 8.84 (s, 1H, NH), 9.28 (s, 1H, NH).

^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3): δ = -5.5, -5.1, 12.2, 12.5, 14.3, 18.09, 18.14, 20.6, 39.3, 47.7, 60.6, 65.1, 65.9, 68.8, 69.4, 77.5, 112.6, 118.8, 120.7, 122.5, 123.2, 123.5, 125.4, 126.3, 127.2, 128.0, 128.09, 128.12, 128.6, 129.7, 131.9, 136.5, 139.9, 146.7, 149.3, 160.7, 160.8, 161.4, 167.3, 171.5, 172.0, 172.7.

HRMS (ESI): m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$ für $\text{C}_{61}\text{H}_{81}\text{N}_6\text{O}_{10}\text{S}_2\text{Si}_2$ ber.: 1177.4989; gef.: 1177.4994.

Brombrenztraubensäuremethylester (152)



Nach Kruse *et al.*^[213] wurde *L*-Milchsäuremethylester (**151**, 15 g, 0.144 mol) in CCl_4 (260 mL) gelöst, mit NBS (48.7 g, 0.27 mol) versetzt und 6 h lang zum Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlen auf RT wurde der ausgefallene Feststoff abfiltriert und mit wenig CCl_4 gewaschen. Die Lösung wurde am Rotationsverdampfer eingedunstet und der Rückstand durch fraktionierte Destillation im Vakuum (4 mbar) gereinigt. Es wurden 15.9 g (87.9 mmol, 61%) α -Brombrenztraubensäuremethylester (**152**) als gelbes Öl erhalten.

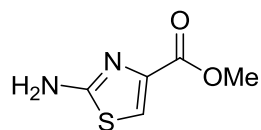
Siedepunkt: 65 °C (4 mbar).

IR: $\tilde{\nu}$ = 671 (w), 1049 (s), 1226 (m), 1435 (w), 1736 (s), 3008 (w) cm^{-1} .

^1H NMR (250 MHz, CDCl_3): δ = 3.93 (s, 3H, CH_3), 4.33 (s, 2H, CH_2Br).

^{13}C NMR (63 MHz, CDCl_3): $\delta = 30.56, 53.52, 159.72, 184.24$.

2-Aminothiazol-4-carbonsäuremethylester (153**)**^[320]



Thioharnstoff (4.42 g, 58 mmol) wurde zu einer Lösung von Brombrenztraubensäuremethylester (10 g, 55.3 mmol) in wasserfreiem MeOH (100 mL) gegeben und die Mischung 2 h lang zum Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlen auf RT wurde das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt, der Rückstand in Eiswasser (150 mL) gelöst und durch Zugabe von K_2CO_3 pH 8 eingestellt. Der ausgefallene Feststoff wurde abfiltriert, mehrmals mit wenig Wasser gewaschen und im Vakuum getrocknet. Es wurden 8.13 g (51.4 mmol, 93%) des 2-Aminothiazols **153** als gelber Feststoff erhalten.

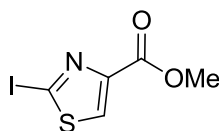
Schmelzpunkt: 174 °C.

IR: $\tilde{\nu} = 732$ (m), 987 (m), 1234 (s), 1346 (m), 1539 (m), 1624 (w), 1693 (m), 3105 (w), 3402 (w) cm^{-1} .

^1H NMR (250 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): $\delta = 3.73$ (s, 3H, CH_3), 7.24 (bs, 2H, NH_2), 7.48 (s, 1H, CH).

^{13}C NMR (63 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): $\delta = 51.4, 117.1, 141.9, 161.5, 168.2$.

2-Iodthiazol-4-carbonsäuremethylester (154**)**^[110]



Nach der Methode von Delgado *et al.*^[108] wurde das 2-Aminothiazol **153** (7.48 g, 47.3 mmol) in wasserfreiem THF (95 mL) gelöst, die Lösung auf 0 °C gekühlt und mit CH_2I_2 (19.1 mL, 237 mmol) versetzt. Anschließend wurde *tert*-Butylnitrit (23.7 mL, 199 mmol) über einen Zeitraum von 75 min langsam zugetropft. Nach vollständiger Zugabe wurde die zähe Suspension weitere 15 min lang bei 0 °C gerührt und das Kühlbad anschließend entfernt. Nach 5-10 min wurde die Lösung klar und eine Gasentwicklung trat ein. Die Mischung wurde sofort mit kaltem Wasser (5-10 °C) gekühlt und weitere 2 h lang gerührt. Die

Reaktionsmischung wurde mit EtOAc (500 mL) verdünnt, mit ges. NaHCO₃-Lsg. (2 × 150 mL) und anschließend ges. NaCl-Lsg. (150 mL) gewaschen. Nach Entwässern der organischen Lösung mit Na₂SO₄ wurde die Lösung am Rotationsverdampfer eingengt. Reinigung des Rohprodukts durch Säulenchromatographie (SiO₂, 1000 g, Petrolether/Aceton, 3:1) ergab 9.54 g (35.5 mmol, 75%) des Iodthiazols **154** als leicht gelben Feststoff.

DC: R_f = 0.51 (Heptan/Aceton, 2:1).

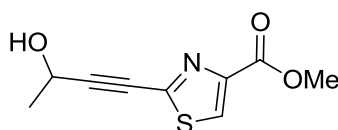
Schmelzpunkt: 133 °C.

IR: $\tilde{\nu}$ = 756 (s), 960 (s), 983 (s), 1238 (s), 1300 (m), 1400 (m), 1432 (m), 1489 (m), 1693 (s), 3116 (w) cm⁻¹.

¹H NMR (250 MHz, CDCl₃): δ = 3.96 (s, 3H, CH₃), 8.16 (s, 1H, CH)

¹³C NMR (63 MHz, CDCl₃): δ = 52.7, 101.3, 133.5, 148.9, 160.3.

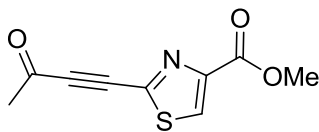
2-(3-Hydroxybut-1-yn-1-yl)thiazol-4-carbonsäuremethylester (**155**)



Pd(PPh₃)₂Cl₂ (240 mg, 0.34 mmol) und CuI (130 mg, 0.68 mmol) wurden in frisch destilliertem DMF (87 mL) suspendiert. Anschließend wurden das 2-Iodthiazol **154** (9.52 g, 34.15 mmol), 3-Butin-2-ol (3.7 mL, 50.9 mmol) und Et₃N (9.7 mL, 69.4 mmol) nacheinander zugegeben. Die Mischung wurde danach 2 h lang bei 50 °C gerührt. Während dieser Zeit färbte sich die Lösung dunkelbraun. Nach Abkühlen auf RT wurde die Reaktionsmischung mit CH₂Cl₂ (250 mL) verdünnt und über eine Schicht Kieselguhr filtriert. Der Filterkuchen wurde mit CH₂Cl₂ (3 × 75 mL) nachgewaschen und das Filtrat im Vakuum eingengt. Reinigung des Rückstands durch Säulenchromatographie (SiO₂, 500 g, Petrolether/Aceton, 2:1) lieferte 6.35 g (30.1 mmol, 88%) des Propargylalkohols **155** als leicht gelben Feststoff.

Schmelzpunkt: 89 °C.

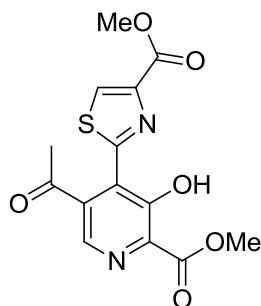
Alle relevanten analytischen Daten stimmen mit den veröffentlichten Werten überein.^[37]

2-(3-Oxobut-1-yn-1-yl)thiazol-4- carbonsäuremethylester (64)

Der Propargylalkohol **155** (1.06 g, 5.0 mmol) wurde in wasserfreiem CH_2Cl_2 (50 mL) gelöst, und bei 5-10 °C portionsweise (5-10 Portionen) mit Dess-Martin-Periodinan^[312] (2.33 g, 5.5 mmol) versetzt. Nach Entfernen des Kühlbades wurde das Gemisch für weitere 60 min gerührt und dann mit EtOAc (150 mL) verdünnt. Die Lösung wurde mit einer 1:1 Mischung aus ges. NaHCO_3 -Lsg. und ges. Na_2SO_3 -Lsg. (2×50 mL), H_2O (2×50 mL), 10%iger Zitronensäure (50 mL), erneut mit H_2O (50 mL) und abschließend mit ges. NaCl -Lsg. (50 mL) gewaschen. Die Lösung wurde mit Na_2SO_4 entwässert und am Rotationsverdampfer eingengt. Der Rückstand wurde durch Säulenchromatographie (SiO_2 , 100 g, Petrolether/ CH_2Cl_2 /Aceton, 5:5:1) gereinigt. Es wurden 826 mg (3.95 mmol, 79%) des Alkinylketons **64** als farbloser Feststoff erhalten.

Schmelzpunkt: 162-163 °C.

Alle relevanten analytischen Daten stimmen mit den veröffentlichten Werten überein.^[37]

5-Acetyl-3-hydroxy-4-(5'-(methoxycarbonyl)thiazol-2'-yl)picolinsäuremethylester (156)

Lu *et al.*^[37] folgend wurde eine Lösung des Alkinylketons **64** (1 g, 4.78 mmol) und des 1-Azabutadiens **65**^[37] (4.15 g, 14.4 mmol) in Toluol (1 mL) in einem Bombenrohr 4 h lang bei 165 °C gerührt, anschließend auf RT abgekühlt und das Reaktionsgemisch auf Kieselgel (50 g) adsorbiert. Mehrmalige Säulenchromatographie (SiO_2 , 500 g, CH_2Cl_2 /Petrolether/Aceton/ HCOOH , 50:50:10:1) lieferte 451 mg (0.96 mmol, 28%) des 3-Hydroxypyridins **156** als leicht gelben Feststoff. Daneben wurden die beiden Regioisomere **46** (28%) und **66** (27%) in etwa gleicher Menge erhalten.

Alle relevanten analytischen Daten für die Isomere **46** und **66** stimmten mit den publizierten überein.^[37]

DC: R_f = 0.29 (**66**), 0.42 (**46**), 0.48 (**156**), (CH₂Cl₂/Heptan/Aceton/HCOOH, 50/50/10/1).

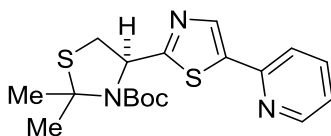
Schmelzpunkt: 193 °C.

IR: $\tilde{\nu}$ = 682 (m), 754 (s), 813 (m), 985 (m), 1147 (s), 1205 (s), 1296 (m), 1670 (m), 1699 (m), 1743 (m) cm⁻¹.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 2.59 (s, 3H, CH₃), 3.95 (s, 3H, CH₃), 4.12 (s, 3H, CH₃), 8.23 (s, 1H, CH), 8.40 (s, 1H, CH), 12.01 (s, 1H, OH).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 31.1, 52.5, 53.8, 125.2, 130.8, 131.1, 138.3, 141.1, 146.5, 154.9, 157.0, 161.5, 169.7, 201.1.

(4S)-3-tert-Butyloxycarbonyl-2,2-dimethyl-4-(5'-(pyridin-2''-yl)thiazol-2'-yl)thiazolidin (162**)**



Eine Mischung aus Thioamid **47**^[98] (500 mg, 1.81 mmol) und festem KHCO₃ (465 mg, 4.64 mmol) wurde in wasserfreiem THF (7.5 mL) suspendiert und auf -40 °C gekühlt. Anschließend wurde eine Lösung von 2'-Bromacetylpyridin^[219] (**161**, 250 mg, 1.25 mmol) in wasserfreiem THF (5 mL) tropfenweise zugegeben. Nach vollständiger Zugabe wurde die Reaktionsmischung langsam aufgetaut und 22 h lang bei RT gerührt. Nach Filtration unter inerten Bedingungen wurde die erhaltene Lösung auf -40 °C gekühlt und mit Trifluoressigsäureanhydrid (810 μ L, 5.82 mmol) und 2,6-Lutidin (1.45 mL, 12.4 mmol) versetzt. Die Mischung wurde langsam aufgetaut und 20 h lang bei RT gerührt. Die Reaktionsmischung wurde mit ges. NaCl-Lsg. (20 mL) verdünnt und mit EtOAc (3 \times 15 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden mit 10%iger Zitronensäure, ges. NaHCO₃-Lsg. und ges. NaCl-Lsg. (je 20 mL) gewaschen. Nach Entwässern mit MgSO₄ wurden die Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand durch Säulenchromatographie (SiO₂, 50 g, Petrolether/EtOAc, 3:1) gereinigt. Es wurden 451 mg (1.2 mmol, 96%) des Pyridyl-Thiazols **162** als cremefarbener Feststoff erhalten.

Spez. Drehung: $[\alpha]_D^{24} = -95.6$ (CHCl₃, $c = 1$).

Schmelzpunkt: 124-126 °C.

DC: $R_f = 0.44$ (Heptan/EtOAc, 3:1).

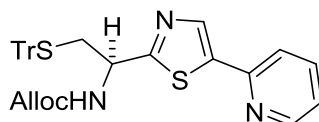
IR: $\tilde{\nu} = 756$ (s), 1064 (s), 1165 (s), 1342 (s), 1689 (s), 1975 (b), 2978 (w) cm⁻¹.

¹H-NMR (400 MHz, MeCN-*d*₃, 343 K): $\delta = 1.40$ (s, 9H, *t*Bu), 1.86 (s, 3H, Me), 1.97 (s, 3H, Me), 3.23 (d, $J = 12.2$ Hz, 1H, S-CHH), 3.64 (dd, $J = 12.2, 6.4$ Hz, 1H, S-CHH), 5.74 (d, $J = 6.4$ Hz, 1H, CH-NBoc), 7.28 (m, 1H, CH), 7.82 (dt, $J = 7.8, 1.7$ Hz, 1H, CH), 8.04 (s, 1H, =N-CH), 8.08 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H, CH), 8.60 (d, $J = 4.7$ Hz, 1H, CH).

¹³C-NMR (125 MHz, MeCN-*d*₃, 343 K): $\delta = 29.3, 29.7, 30.8, 35.3, 67.8, 73.1, 82.5, 122.4, 124.5, 138.7, 151.3, 154.2, 154.3, 156.6, 176.23$.

HRMS (ESI): m/z [M + H]⁺ für C₁₈H₂₄N₃O₂S₂ ber.: 378.1304; gef.: 378.1305.

2-(1'(*S*)-Allyloxycarbonylamino-2'-tritylthioethyl)-4-(2'-pyridyl)thiazol (163)



Eine Lösung des *N*-Boc-Thiaminals **162** (378 mg, 1.0 mmol) in wasserfreiem CH₂Cl₂ (16 mL) wurde auf 0 °C gekühlt, mit Et₃SiH (1.25 mL, 7.74 mmol) und TFA (16 mL) versetzt, 30 min lang bei 0 °C und 1.5 h lang bei RT gerührt. Die Mischung wurde anschließend im Vakuum eingengt und der Rückstand in wasserfreiem DMF (15 mL) gelöst. Triphenylmethylchlorid (463 mg, 1.66 mmol) wurde zugegeben und die Mischung 2 d lang bei RT gerührt. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand in THF (25 mL) und H₂O (5 mL) gelöst. Die Mischung wurde auf 0 °C gekühlt, mit NaHCO₃ (175 mg, 2.08 mmol) und Chlorameisensäureallylester (112 µL, 1.05 mmol) versetzt. Nach 2 h bei 0 °C wurde ein weiteres Äquivalent Chlorameisensäureallylester (107 µL, 1.0 mmol) zugegeben und die Mischung langsam auf RT erwärmt. Nach 4 h bei RT wurde mit pH 3 Puffer (50 mL) verdünnt und mit EtOAc (3 × 25 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden mit H₂O und ges. NaCl-Lsg. (je 25 mL) gewaschen, mit Na₂SO₄ entwässert und im Vakuum eingengt. Reinigung des Rückstands durch Säulenchromatographie (SiO₂, 40 g,

Petrolether/EtOAc, 2:1) lieferte 353 mg (0.63 mmol, 63%) des Pyridyl-Thiazols **163** als farblosen Schaum.

Spez. Drehung $[\alpha]_D^{24} = -4.7$ (CHCl₃, $c = 1$).

DC: $R_f = 0.30$ (Heptan/EtOAc, 2:1).

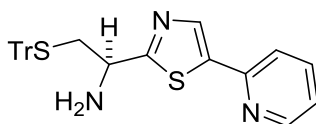
IR: $\tilde{\nu} = 694$ (s), 741 (s), 1033 (m), 1242 (m), 1489 (m), 1712 (s), 1975 (b), 3278 (b) cm⁻¹.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): $\delta = 2.82$ -2.88 (m, 1H, S-CHH), 2.98-3.04 (m, 1H, S-CHH), 4.58 (d, $J = 5.4$ Hz, 2H, CH₂CH=CH₂), 4.98 (d, $J = 5.9$ Hz, 1H, CHNH), 5.22-5.45 (m, 3H, NH, CH₂CH=CH₂), 5.87-6.00 (m, 1H, CH₂CH=CH₂), 7.20-7.32 (m, 10H, Tr), 7.42-7.44 (m, 5H, Tr), 7.76 (dt, $J = 7.5, 1.6$ Hz, 1H, CH), 7.93 (s, 1H, Thiazol-CH), 8.07 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H, CH), 8.61 (d, $J = 4.2$ Hz, 1H, CH).

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): $\delta = 37.2, 52.3, 65.9, 67.3, 117.1, 117.8, 121.3, 122.8, 126.8, 128.0, 129.5, 132.5, 136.9, 144.4, 149.4, 152.4, 155.2, 170.4$.

HRMS (ESI): m/z $[M + Na]^+$ für C₃₃H₂₉N₃NaO₂S₂ ber.: 586.1593; gef.: 586.1605.

(1'S)-2-(1'-Amino-2'-tritylthioethyl)-4-(2''-pyridyl)thiazol (160)



Eine Lösung des Carbamats **163** (100 mg, 0.18 mmol) in entgastem, wasserfreiem THF (5 mL) wurde auf 0 °C gekühlt, PhSiH₃ (110 µL, 0.88 mmol) und eine Lösung von Pd(PPh₃)₄ (46 mg, 40 µmol) in THF (2.5 mL) zugegeben. Die Mischung wurde 20 min lang bei 0 °C und 1.5 h bei RT gerührt. Die Mischung wurde im Vakuum eingeeengt und der Rückstand durch Säulenchromatographie (SiO₂, 25 g, Petrolether/EtOAc/Et₃N, 100:100:1) gereinigt. Es wurden 85 mg (0.18 mmol, quant.) des Amins **160** als leicht gelber Schaum erhalten.

Spez. Drehung: $[\alpha]_D^{24} = +19.1$ (CHCl₃, $c = 1$).

DC: $R_f = 0.23$ (Heptan/EtOAc/Et₃N, 100:100:1).

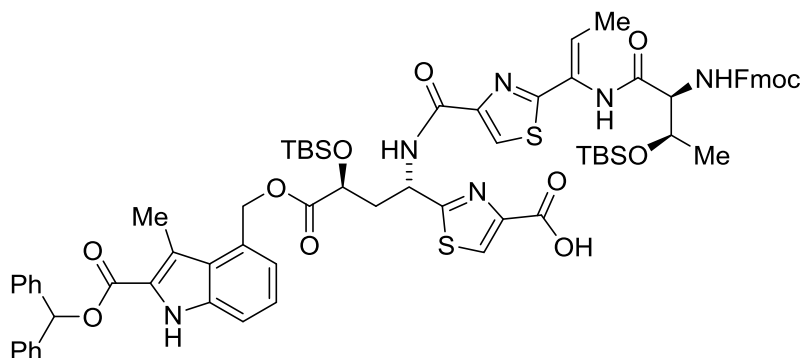
IR: $\tilde{\nu} = 694$ (s), 741 (s), 1489 (m), 1589 (m), 1674 (m), 1959 (w), 2916 (w), 3356 (w) cm⁻¹.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 1.83 (bs, 2H, NH₂), 2.71-2.92 (m, 2H, CH₂), 3.89 (dd, J = 8.1, 4.5 Hz, 1H, CH), 7.19-7.32 (m, 10H, Tr, Pyridin), 7.46-7.48 (m, 6H, Tr), 7.75 (dt, J = 7.7, 1.7 Hz, 1H, CH), 7.94 (s, 1H, Thiazol-CH), 8.05 (d, J = 7.9 Hz, 1H, CH), 8.60 (d, J = 4.1 Hz, 1H, CH).

¹³C-NMR (63 MHz, CDCl₃): 40.5, 53.3, 67.2, 116.9, 121.1, 122.6, 126.8., 128.0, 129.6, 136.8, 144.7, 149.4, 152.7, 155.1, 175.1.

HRMS (ESI): m/z [M + H]⁺ für C₂₉H₂₆N₃S₂ ber.: 480.1563; gef.: 480.1566.

Bis-Thiazolcarbonsäure 159



Eine Lösung des Allylestere **149** (30 mg, 22 μ mol) in entgastem, wasserfreiem THF (2 mL) wurde auf 0 °C gekühlt, mit PhSiH₃ (24 μ L, 0.19 mmol) und einer Lösung von Pd(PPh₃)₄ (5 mg, 4.3 μ mol) in THF (0.5 mL) versetzt. Die Mischung wurde 15 min lang gerührt und anschließend im Vakuum eingengt. Der Rückstand wurde durch Säulenchromatographie (SiO₂, 10 g, Petrolether/EtOAc, 1:1, anschließend CH₂Cl₂/MeOH/HCOOH, 200:8:1) gereinigt. Es wurden 27 mg (20 μ mol, 93%) der Bis-Thiazolcarbonsäure **159** als leicht braunes Glas erhalten.

Spez. Drehung: $[\alpha]_D^{24} = -20.8$ (CHCl₃, c = 1).

DC: R_f = 0.26 (CH₂Cl₂/MeOH/HCOOH, 100:5:1).

IR: $\tilde{\nu}$ = 741 (s), 1103 (m), 1226 (s), 1489 (m), 1689 (s), 1975 (w), 2931 (w) cm⁻¹.

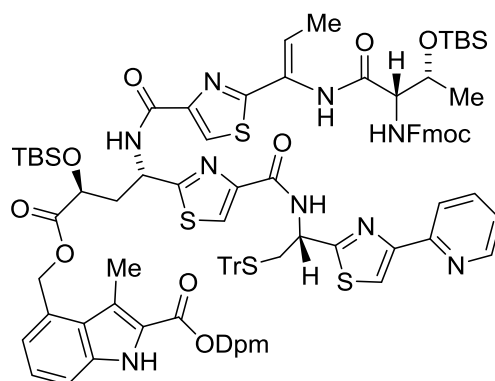
¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = -0.07 (s, 3H, CH₃), -0.02 (s, 3H, CH₃), 0.14 (s, 3H, CH₃), 0.17 (s, 3H, CH₃), 0.84 (s, 9H, *t*Bu), 0.88 (s, 9H, *t*Bu), 1.22 (d, J = 6.2 Hz, 3H, CH₃), 1.83 (d, J = 7.1 Hz, 3H, CH₃), 2.62 (bs, 2H, CH₂), 2.80 (s, 3H, CH₃), 4.17 (t, J = 6.6 Hz, 1H,

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz , CDCl_3): δ = 4.37-4.47 (bm, 5H, CHCONH , Fmoc, $2 \times \text{CHOTBS}$), 5.48 (q, $J = 12.7\text{ Hz}$, 2H, CH_2O), 5.68 (q, $J = 7.5\text{ Hz}$, 1H, CH_2CHNH), 5.90 (d, $J = 5.8\text{ Hz}$, 1H, CONH), 6.65 (d, $J = 6.7\text{ Hz}$, 1H, $=\text{CHCH}_3$), 7.17 (s, 1H, $\text{CH}(\text{Ph})_2$), 7.07-7.44 (m, 17H, Fmoc, Indol, $2 \times \text{Ph}$), 7.54 (m, 2H, Fmoc), 7.73 (d, $J = 7.5\text{ Hz}$, 2H, Fmoc), 7.98-8.01 (m, 2H, NH, S-CH), 8.10 (s, S-CH), 8.18 (s, 1H, OH), 9.02 (s, 1H, Indolyl-NH).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz , CDCl_3): δ = -5.5, -5.1, -5.0, -4.7, 12.1, 14.2, 17.8, 18.1, 18.5, 25.6, 25.7, 39.2, 47.1, 47.7, 53.4, 59.6, 65.2, 67.1, 67.9, 69.3, 77.6, 112.8, 119.9, 120.6, 122.6, 123.5, 123.7, 124.9, 125.3, 126.3, 127.0, 127.16, 127.20, 128.1, 129.5, 136.5, 139.9, 141.3, 143.6, 146.0, 149.3, 156.4, 160.6, 161.5, 162.5, 166.8, 168.4, 171.7, 172.6.

HRMS (ESI): m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$ für $\text{C}_{70}\text{H}_{81}\text{N}_6\text{O}_{12}\text{S}_2\text{Si}_2$ ber.: 1317.4887; gef.: 1317.4895.

B-Ring-Testsystem 113



Eine Lösung der Thiazolcarbonsäure **159** (86 mg, 0.65 mmol) in wasserfreiem DMF (2 mL) wurde auf 0°C gekühlt, mit EtNiPr_2 (26 μL , 0.16 mmol) und PyBOP (71 mg, 0.14 mmol) versetzt und 5 min lang bei 0°C gerührt. Eine Lösung des Amins **160** (47 mg, 0.98 mmol) in wasserfreiem DMF (2 mL) wurde zugegeben, das Kühlbad entfernt und das Gemisch 16 h lang bei RT gerührt. Nach Verdünnen mit pH 3 Puffer (10 mL) wurde mit CH_2Cl_2 ($3 \times 10\text{ mL}$) extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden mit halb-ges. NaHCO_3 -Lsg. ($3 \times 10\text{ mL}$), H_2O (10 mL) und ges. NaCl -Lsg. (10 mL) gewaschen, mit Na_2SO_4 entwässert und im Vakuum eingengt. Säulenchromatographie (SiO_2 , 25 g, Petrolether/EtOAc, 1:1) des Rückstand lieferte 89 mg (0.50 mmol, 77%) des Tris-Thiazols **113** als leicht gelbes Glas.

Spez. Drehung: $[\alpha]_{\text{D}}^{24} = -31.2$ (CHCl_3 , $c = 1$).

DC: $R_f = 0.30$ (Heptan/EtOAc, 1:1).

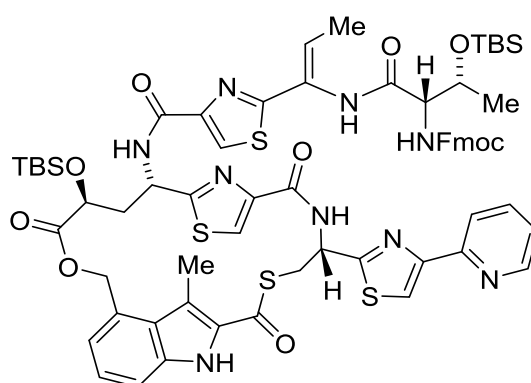
IR: $\tilde{\nu}$ = 694 (s), 741 (s), 1103 (w), 1242 (m), 1489 (m), 1535 (m), 1674 (m), 2931 (w) cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = -0.10 (s, 3H, CH_3), -0.05 (s, 3H, CH_3), 0.13 (s, 3H, CH_3), 0.17 (s, 3H, CH_3), 0.80 (s, 9H, *t*Bu), 0.87 (s, 9H, *t*Bu), 1.19 (d, J = 6.2 Hz, 3H, CH_3), 1.77 (d, J = 7.1 Hz, 3H, CH_3), 2.59-2.70 (m, 2H, SCH_2), 2.77 (s, 3H, CH_3), 3.03 (m, 2H, S-CH_2), 4.17 (m, 1H, CHNHFmoc), 4.33 (bs, 1H, Fmoc), 4.41-4.49 (m, 5H, Fmoc, CHOTBS , CH_2CHN), 5.30 (m, 1H, SCH_2CHNH), 5.48 (q, J = 12.2 Hz, 2H, CH_2O), 5.65-5.72 (m, 1H, CHOTBS), 5.83 (bs, 1H, FmocNH), 6.63 (bs, 1H, $=\text{CHCH}_3$), 7.01-7.43 (m, 29H, Tr, Fmoc, Indol, $2 \times \text{Ph}$), 7.54-7.56 (m, 2H, Fmoc), 7.72-7.74 (m, 3H), 7.89-7.95 (m, 3H), 7.99 (bs, 2H), 8.08 (d, J = 7.8 Hz, 1H, CH), 8.18 (s, 1H, CH), 8.56 (d, J = 4.4 Hz, 1H, CH), 8.89 (s, 1H, Indolyl-NH).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ = -5.4, -5.1, -5.0, -4.7, 12.1, 14.0, 17.8, 18.1, 18.3, 25.6, 25.8, 29.7, 36.7, 39.2, 47.1, 48.3, 50.5, 59.5, 65.1, 67.0, 67.3, 67.9, 69.5, 77.5, 112.7, 117.3, 120.0, 120.6, 121.4, 122.2, 122.7, 124.3, 125.0, 125.3, 126.2, 126.7, 127.0, 127.2, 127.6, 127.7, 127.87, 127.90, 128.0, 128.1, 128.6, 129.5, 129.6, 136.4, 137.0, 139.9, 141.3, 143.5, 143.6, 144.5, 149.2, 149.4, 152.4, 155.0, 156.2, 160.1, 160.7, 161.3, 166.9, 168.4, 169.3, 172.1, 172.7.

HRMS (ESI): m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$ für $\text{C}_{99}\text{H}_{104}\text{N}_9\text{O}_{11}\text{S}_4\text{Si}_2$ ber.: 1778.6271; gef.: 1778.6287.

Erweiterter Nosiheptid B-Ring (165)



Eine Mischung aus wasserfreiem Anisol (1 mL), wasserfreier TFA (1.25 mL) und Et_3SiH (1 mL) wurde auf $-25\text{ }^\circ\text{C}$ gekühlt und mit einer Lösung des Tris-Thiazols **113** (10 mg, $5.6\text{ }\mu\text{mol}$) in Anisol (1 mL) tropfenweise versetzt. Es wurde 15 min lang bei $-25\text{ }^\circ\text{C}$ gerührt und anschließend auf $0\text{ }^\circ\text{C}$ erwärmt. Die Mischung wurde bei $0\text{ }^\circ\text{C}$ bis zur vollständigen Spaltung der Dpm- und Tr- Gruppen (18-24 h, DC-Kontrolle) gerührt. Die Mischung wurde

auf -15 °C gekühlt und Hochvakuum angelegt. Nach 30 min bei -15 °C wurde für 30 min auf 0 °C erwärmt. Restliches Lösungsmittel wurde bei RT entfernt.

Der erhaltene Rückstand wurde in wasserfreiem THF (5 mL) gelöst, auf 0 °C gekühlt und mit PyAOP (3.5 mg, 6.7 µmol) und EtNiPr₂ (2 µL, 12.3 µmol) versetzt. Die Mischung wurde 15 min lang bei 0 °C und dann 3 h lang bei RT gerührt. Nach Verdünnen mit pH 3 Puffer (20 mL) wurde mit CH₂Cl₂ (3 × 10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden mit halb ges. NaHCO₃-Lsg und ges. NaCl-Lsg. (je 10 ml) gewaschen und mit Na₂SO₄ entwässert. Nach Einengen im Vakuum und Säulenchromatographie (SiO₂, 5 g, CH₂Cl₂/ MeOH, 40:1) wurden 5 mg (3.7 µmol, 66%) des Makrothiolactons **165** als farbloses Glas erhalten.

Spez. Drehung: $[\alpha]_{\text{D}}^{24} = -46.7$ (CHCl₃, $c = 1$).

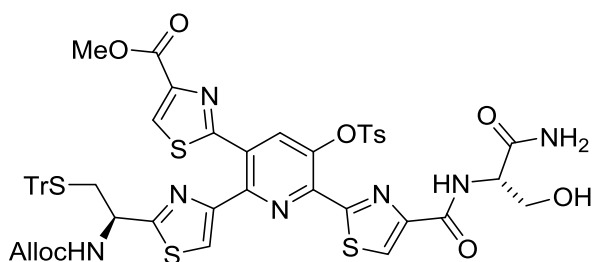
DC: $R_f = 0.53$ (CH₂Cl₂/MeOH, 20:1).

IR: $\tilde{\nu} = 748$ (s), 941 (m), 1134 (s), 1242 (m), 1481 (s), 1535 (s), 1674 (s), 2854 (w) cm⁻¹.

¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃): $\delta = 0.08$ (s, 3H, CH₃), 0.11 (s, 3H, CH₃), 0.13 (s, 3H, CH₃), 0.17 (s, 3H, CH₃), 0.87 (bs, 9H, *t*Bu), 0.93 (s, 9H, *t*Bu), 1.19 (d, $J = 5.7$ Hz, 3H, CH₃), 1.72 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H, CH₃), 2.95 (s, 3H, CH₃), 4.06 (dd, $J = 14.4$, 4.5 Hz, 1H, CH), 4.20 (t, $J = 6.7$ Hz, 1H, CHNHFMoc), 4.25 (dd, $J = 14.2$, 7.8 Hz, 1H, CH), 4.35 (bs, 1H, CH), 4.41-4.49 (m, 4H, CH₂, NH, CH), 5.36 (d, $J = 11.9$ Hz, 1H, O=COCHH), 5.48 (t, $J = 10.2$ Hz, 1H, CH), 5.61 (d, $J = 11.9$ Hz, 1H, O=COCHH), 5.81-5.87 (m, 2H, FmocNH, CH), 7.04 (bs, 1H, =CHCH₃), 7.13-7.29 (m, 11H, Fmoc, Indol), 7.36-7.39 (m, 2H, Fmoc), 7.58 (d, $J = 7.3$ Hz, 2H), 7.69 (t, $J = 6.9$ Hz, 1H, CH), 7.74 (d, $J = 7.3$ Hz, 2H), 8.00-8.06 (m, 5H, 4 × CH, NH), 8.27 (s, 1H, CH), Indolyl-NH nicht beobachtet.

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): $\delta = 21.2$, 21.5, 21.7, 37.1, 37.2, 37.4, 57.3, 66.4, 69.3, 71.8, 118.9, 121.3, 121.8, 121.9, 122.6, 122.7, 122.8, 123.7, 123.9, 124.9, 125.9, 126.0, 126.9, 127.1, 128.7, 129.7, 129.8, 132.7, 136.2, 136.7, 136.9, 137.1, 139.6, 142.8, 144.6, 145.1, 147.2, 148.5, 148.8, 149.0, 149.1, 152.3, 154.5, 154.9, 155.2, 156.3, 157.3, 173.4, C(O)S nicht beobachtet.

HRMS (ESI): m/z $[M + H]^+$ ber. für C₆₇H₇₈N₉O₁₀S₄Si₂: 1352.4288; gef.: 1352.4297.

Serinyl-Alkohol 166

Der Silylether **71**^[37] (58 mg, 46.6 μmol) wurde in einem PTFE-Gefäß in MeCN (20 mL) gelöst und mit HF (840 μL , 49% in H_2O) versetzt. Das Gemisch wurde 18 h lang bei RT gerührt, anschließend vorsichtig mit ges. KHCO_3 -Lsg. (20 mL) versetzt und mit CH_2Cl_2 ($3 \times 15 \text{ mL}$) extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden mit Na_2SO_4 entwässert und im Vakuum eingengt. Nach Säulenchromatographie (SiO_2 , 15 g, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 20:1) wurden 44 mg (40.4 μmol , 87%) des Alkohols **166** als leicht gelbes Glas erhalten.

Spez. Drehung: $[\alpha]_{\text{D}}^{24} = -0.5$ (CHCl_3 , $c = 1$).

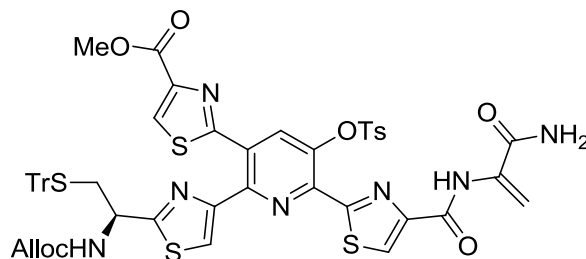
DC: $R_f = 0.22$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 20:1).

IR: $\tilde{\nu} = 546$ (s), 699 (s), 740 (s), 990 (m), 1479 (m), 1239 (m), 1693 (m), 2927 (w), 3115 (w), 3349 (b) cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 2.44$ (s, 3H, CH_3), 2.58 (dd, $J = 13.0, 5.7 \text{ Hz}$, 1H, S-CHH), 2.74-2.80 (m, 1H, S-CHH), 3.47 (t, $J = 6.5 \text{ Hz}$, 1H, OH), 3.93 (s, 3H, CH_3), 4.03 (dt, $J = 11.5, 5.9 \text{ Hz}$, 1H, CH), 4.16 (dt, $J = 11.3, 5.5 \text{ Hz}$, 1H, CH), 4.52 (d, $J = 5.3 \text{ Hz}$, 2H, CH_2), 4.65 (bd, $J = 6.9 \text{ Hz}$, 1H, CH), 4.78 (dt, $J = 7.8, 5.2 \text{ Hz}$, 1H, CH), 5.16-5.53 (m, 3H, $3 \times \text{CH}$), 5.86-5.97 (m, 2H, CH, NH), 6.84 (s, 1H, NH), 7.19-7.37 (m, 17H, Trt, Ts), 7.68 (s, 1H, CH), 7.80 (d, $J = 8.3 \text{ Hz}$, 2H, $2 \times \text{CH}$), 7.90 (s, 1H, S-CH), 8.06 (s, 1H, S-CH), 8.27 (s, 1H, S-CH), 8.58 (d, $J = 8.1 \text{ Hz}$, 1H, NH).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 21.7, 52.0, 54.4, 65.9, 67.4, 117.9, 122.5, 126.9, 128.1, 128.2, 129.5, 130.2, 132.5, 132.9, 134.1, 141.5, 144.0, 144.3, 146.2, 146.6, 148.9, 150.9, 151.6, 161.4, 161.6, 163.5, 164.7, 170.3, 173.1$.

HRMS (ESI): m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$ für $\text{C}_{52}\text{H}_{46}\text{N}_7\text{O}_{10}\text{S}_5$ ber.: 1088.1904; gef.: 1088.1917.

Dehydroalanin-Derivat **167**

Eine Lösung des Alkohols **166** (17 mg, 15.6 μmol) wurde in wasserfreiem CH_2Cl_2 (9 mL) wurde auf 0 °C gekühlt und mit 2,6-Lutidin (900 μL) und Methansulfonylchlorid (121 μL , 1.56 mmol) versetzt. Nach 5 min wurde das Kühlbad entfernt und das Gemisch 30 min lang bei RT gerührt. Die Reaktionsmischung wurde mit EtOAc (30 mL) verdünnt und mit halb ges. NaHCO_3 -Lsg., pH 3 Puffer und ges. NaCl -Lsg. (je 15 mL) gewaschen. Nach Entwässern mit Na_2SO_4 wurden die Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand ohne weitere Reinigung umgesetzt.

Eine Lösung des Rückstands in wasserfreiem CH_2Cl_2 (7.5 mL) wurde auf –78 °C gekühlt und eine Lösung von DBU (196 μL , 1.31 mmol) in CH_2Cl_2 (3 mL) wurde tropfenweise zugegeben. Nach vollständiger Zugabe wurde das Gemisch auf –35 °C erwärmt und 2 h lang gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde danach mit AcOH (255 μL) versetzt und mit EtOAc (30 mL) verdünnt. Die Lösung wurde mit H_2O und ges. NaCl -Lsg. (je 15 mL) gewaschen und mit Na_2SO_4 entwässert. Nach Entfernen der Lösungsmittel im Vakuum wurde der Rückstand durch Säulenchromatographie (SiO_2 , 15 g, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 30:1) gereinigt. Es wurden 14 mg (13.1 μmol , 84%) des Dehydroalanins **167** als farbloses Glas erhalten.

Spez. Drehung: $[\alpha]_{\text{D}}^{24} = +6.4$ (CHCl_3 , $c = 1$).

DC: $R_f = 0.37$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 20:1).

IR: $\tilde{\nu} = 752$ (s), 1242 (m), 1384 (m), 1525 (s), 1666 (s), 1722 (s), 2925 (w), 3337 (w) cm^{-1} .

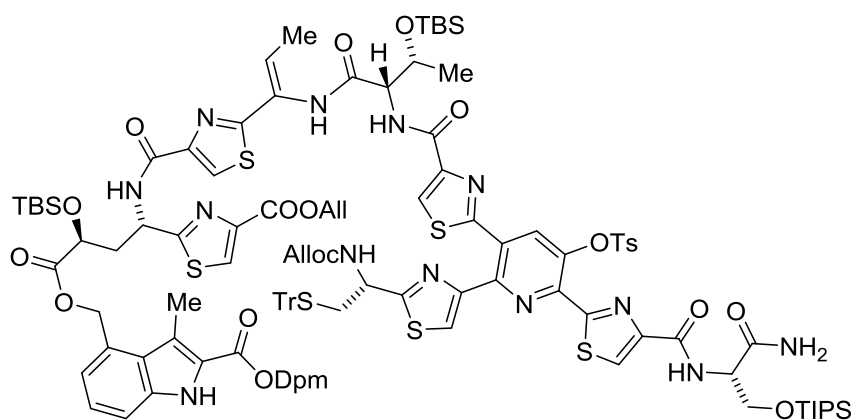
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 2.33$ (s, 3H, CH_3), 2.58 (dd, $J = 13.0, 5.7$ Hz, 1H, SCHH), 2.73-2.79 (m, 1H, SCHH), 3.96 (s, 3H, CH_3), 4.52 (d, 5.3 Hz, 2H, CH_2), 4.64 (d, 1H, CH), 5.08 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H, $=\text{CH}_2$), 5.22-5.34 (m, 2H, $=\text{CH}_2$, NH), 5.58 (s, 1H, $=\text{CHH}$), 5.85-5.98 (m, 1H, $\text{CH}=\text{CH}_2$), 6.18 (bs, 2H, NH_2), 6.59 (d, $J = 1.3$ Hz, 1H, $=\text{CHH}$), 7.15-7.38

(m, 17H, Tr, Ts), 7.75 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H, $2 \times$ CH), 7.90 (s, 1H, CH), 8.09 (s, 1H, S-CH), 8.11 (s, 1H, S-CH), 8.22 (s, 1H, S-CH), 9.82 (s, 1H, NH).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 21.6, 29.7, 36.8, 52.0, 52.5, 66.0, 67.5, 117.9, 122.4, 127.0, 128.1, 128.5, 129.5, 129.6, 129.7, 129.8, 132.6, 134.1, 135.6, 141.5, 143.2, 144.3, 145.9, 146.8, 148.8, 151.5, 151.9, 159.4, 161.5, 163.7, 165.7, 169.9$.

HRMS (ESI): m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$ für $\text{C}_{52}\text{H}_{44}\text{N}_7\text{O}_9\text{S}_5$ ber.: 1070.1799; gef.: 1070.1802.

Linearer TBS-Vorläufer 114



Das Amin **93** (137 mg, 103 μmol) wurde zusammen mit der Carbonsäure **42**^[37] (137 mg, 121 μmol) in wasserfreiem THF (8 mL) gelöst und auf 0 °C gekühlt. Nach Zugabe von DEPBT (62 mg, 207 μmol) und EtNiPr_2 (35 μL , 212 μmol) wurde das Gemisch langsam auf RT erwärmt und 7 h lang gerührt. Das Gemisch wurde mit EtOAc (50 mL) verdünnt und mit pH 3 Puffer, halb ges. NaHCO_3 -Lsg. und ges. NaCl -Lsg. (je 20 mL) gewaschen. Die organische Phase wurde mit Na_2SO_4 entwässert und am Rotationsverdampfer eingengt. Chromatographie (SiO_2 , CH_2Cl_2 /Petrolether/Aceton, 2:2:2 \rightarrow 1:1:1) des Rückstands lieferte 127 mg (53.1 μmol , 51%) des Pentathiazols **114** als farbloses Glas.

Spez. Drehung: $[\alpha]_{\text{D}}^{24} = -4.3$ (CHCl_3 , $c = 0.5$).

DC: $R_f = 0.27$ (Heptan/ CH_2Cl_2 /Aceton, 2:2:1).

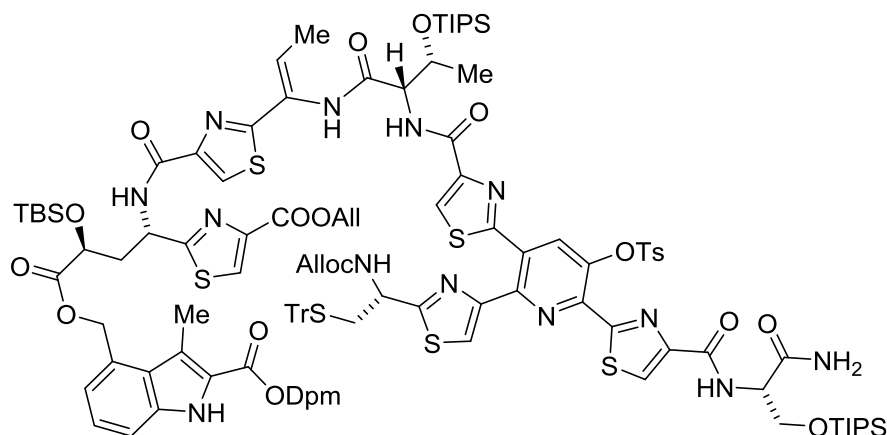
IR: $\tilde{\nu} = 694$ (s), 748 (s), 1095 (m), 1195 (m), 1234 (m), 1666 (m), 2862 (w), 2931 (w) cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3): $\delta = -0.11$ (s, 3H, CH_3), -0.05 (s, 3H, CH_3), 0.18 (s, 3H, CH_3), 0.25 (s, 3H, CH_3), 0.82 (s, 9H, $\text{Si}t\text{Bu}$), 0.92 (s, 9H, $\text{Si}t\text{Bu}$), 1.07 - 1.19 (m, 21H, $\text{Si}i\text{Pr}_3$), 1.25 -

1.27 (m, 3H, CH₃), 1.84 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H, CH₃), 2.26 (s, 3H, CH₃), 2.60 (dd, $J = 13.0$, 5.7 Hz, 1H, CH₂), 2.68 (t, $J = 6.9$ Hz, 1H, CH₂), 2.81 (s, 3H, CH₃), 4.00 (dd, $J = 9.6$, 6.9 Hz, 1H, CHHOTIPS), 4.29 (dd, $J = 9.9$, 4.4 Hz, 1H, CHHOTIPS), 4.46-4.50 (m, 3H, CHOTBS, CH₂CH=CH₂), 4.60-4.66 (m, 2H, CHNHAlloc, CHOTBS), 4.73 (dd, $J = 6.1$, 3.7 Hz, 1H, CHCHOTIPS), 4.78-4.79 (m, 2H, , CH₂CH=CH₂), 4.82-4.85 (m, 1H, CHCONH₂), 5.13 (d, $J = 8.3$ Hz, NHAlloc), 5.21 (d, $J = 9.9$ Hz, 1H, CH₂CH=CHH), 5.24 (dd, $J = 10.4$, 1.2 Hz, 1H, CH₂CH=CHH), 5.27-5.30 (m, 1H, CH₂CH=CHH), 5.34-5.37 (m, 1H, CH₂CH=CHH), 5.43 (d, $J = 12.3$ Hz, OCHHInd), 5.56-5.58 (m, 2H, OCHHInd, CONHH), 5.68-5.72 (m, 1H, CH₂CHNH), 5.84-5.92 (m, 1H, CH₂CH=CH₂), 5.94-6.01 (m, 1H, CH₂CH=CH₂), 6.76 (q, $J = 7.3$ Hz, 1H, =CHCH₃), 6.79 (bs, 1H CONHH), 7.09 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H, Ind-CH), 7.15 (s, 1H, CH(Ph)₂), 7.18-7.42 (m, 30H, Ts, Tr, Indol, 2 × Ph), 7.74-7.76 (m, 2H, CH, NH), 7.81 (s, 1H, CH), 7.83 (s, 1H, CH), 7.97 (s, 1H, CH), 8.01 (d, $J = 8.8$ Hz, NH), 8.06 (s, 1H, CH), 8.14 (bs, 2H, CH, NH), 8.26 (s, 1H, CH), 8.36 (bs, 1H, NH), 8.46 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H, NH), 9.05 (s, 1H, Indol-NH).

¹³C-NMR (150 MHz, CDCl₃): $\delta = -5.5$, -5.1 , -4.9 , -4.7 , 11.8, 12.2, 14.1, 17.86, 17.91, 17.94, 18.1, 18.6, 21.5, 23.8, 25.6, 25.7, 25.8, 29.7, 36.8, 39.0, 47.9, 52.1, 54.6, 54.9, 58.3, 63.4, 65.1, 65.85, 65.9, 67.5, 69.4, 77.5, 112.8, 117.9, 120.6, 122.2, 122.5, 123.4, 123.5, 125.3, 126.3, 126.5, 126.91, 126.93, 127.19, 127.20, 127.7, 128.06, 128.09, 128.2, 128.6, 129.49, 129.54, 129.7, 130.1, 131.8, 132.5, 133.0, 133.8, 136.6, 139.9, 141.9, 144.0, 144.2, 145.9, 146.7, 149.0, 149.4, 149.6, 151.4, 151.8, 155.0, 160.6, 160.8, 160.9, 161.1, 161.5, 163.0, 164.6, 166.9, 168.2, 170.6, 171.7, 172.5, 172.7.

HRMS (ESI): m/z [M + 2Na]²⁺ für C₁₁₈H₁₃₅N₁₃Na₂O₁₉S₇Si₃ ber.: 1196.8582; gef.: 1196.8574.

Linearer TIPS-Vorläufer 115

Eine Lösung des Amins **94** (99 mg, 84 μmol , 1.2 eq.) und der Carbonsäure **42**^[37] (86 mg, 70 μmol) in wasserfreiem THF (8 mL) wurde auf 0 °C gekühlt und nacheinander mit PyDOP (78 mg, 141 μmol) und EtN*i*Pr₂ (26 μL , 157 μmol) versetzt. Nach 15 min wurde das Kühlbad entfernt und das Gemisch 13 h lang bei RT gerührt. Die Reaktionsmischung wurde mit EtOAc (50 ml) verdünnt, mit pH 3 Puffer, halb-ges. NaHCO₃-Lsg und ges. NaCl-Lsg. (je 20 mL) gewaschen. Nach Entwässern mit Na₂SO₄ wurde die organische Phase im Vakuum eingeeengt und der Rückstand durch Säulenchromatographie (SiO₂, 35 g, Petrolether/CH₂Cl₂/Aceton, 2:2:1) gereinigt. Es wurden 153 mg (64.4 μmol , 92%) des linearen Vorläufers **115** als farbloses Glas erhalten.

Spez. Drehung: $[\alpha]_{\text{D}}^{24} = -17.1$ (CHCl₃, $c = 1$).

DC: $R_f = 0.42$ (Heptan/CH₂Cl₂/Aceton, 2:2:1).

IR: $\tilde{\nu} = 745$ (m), 1100 (m), 1230 (m), 1384 (w), 1470 (m), 1532 (m), 1673 (s), 2865 (w), 2943 (w) cm⁻¹.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = -0.11$ (s, 3H, CH₃), -0.05 (s, 3H, CH₃), 0.82 (s, 9H, *t*Bu), 1.06-1.26 (m, 42H, 6 \times *i*Pr), 1.35 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H, CH₃), 1.86 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H, CH₃), 2.26 (s, 3H, CH₃), 2.60 (dd, $J = 13.0, 5.7$ Hz, 1H, CH₂), 2.68 (t, $J = 6.7$ Hz, 2H, CH₂), 2.78 (bs, 1H, CH₂), 2.81 (s, 3H, CH₃), 4.01 (dd, $J = 9.6, 6.8$ Hz, 1H, CHHOTIPS), 4.29 (dd, $J = 9.7, 4.4$ Hz, 1H, CHHOTIPS), 4.46-4.54 (m, 3H, CHOTBS, CH₂CH=CH₂), 4.63 (bs, 1H, CHNHALloc), 4.71-4.86 (m, 5H, CH₂CH=CH₂, CHCHOTIPS, CHCONH₂), 5.13 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H, NHALloc), 5.19-5.30 (m, 3H, 3 \times CH₂CH=CHH), 5.36 (dd, $J = 17.2, 1.3$ Hz, 1H, CH₂CH=CHH), 5.43 (d, $J = 12.4$ Hz, 1H, CHHO), 5.55-5.58 (m, 2H, CHHO, CONHH), 5.70

HRMS (ESI): m/z $[M + 2H]^+$ für $C_{121}H_{143}N_{13}O_{19}S_7Si_3$ ber.: 1194.8983; gef.: 1194.8990.

[illegible]

171

CH₂Cl₂/Petrolether/Aceton, 2:2:2→1:1:1) gereinigt. Es wurden 103 mg (46.7 μmol, 86%) des Makrolactams **175** als leicht gelbes Glas erhalten.

Spez. Drehung: $[\alpha]_{\text{D}}^{24} = -26.0$ (CHCl₃, $c = 1$).

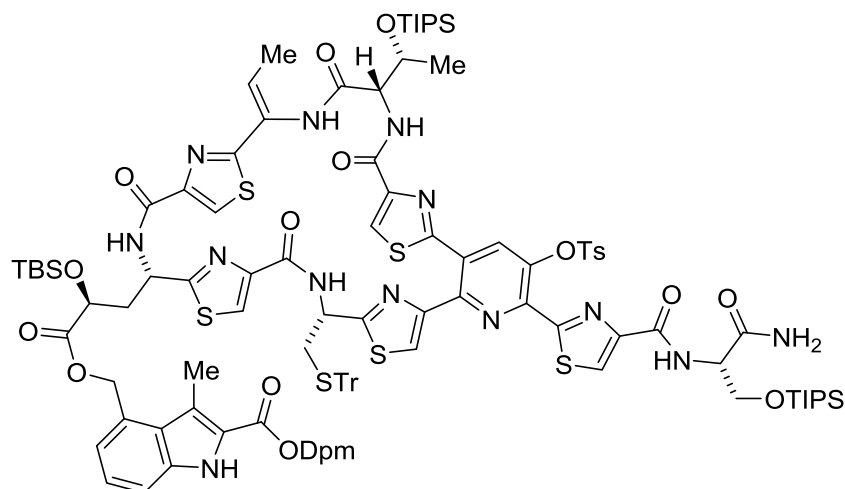
DC: $R_f = 0.36$ (CH₂Cl₂/MeOH/HCOOH, 100:5:1).

IR: $\tilde{\nu} = 694$ (m), 748 (s), 1095 (m), 1226 (m), 1473 (m), 1527 (m), 1674 (s), 2931 (w) cm⁻¹.

¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃): $\delta = -0.11$ (s, 3H, CH₃), 0.03 (s, 3H, CH₃), 0.10 (s, 3H, CH₃), 0.26 (bs, 3H, CH₃), 0.82 (s, 9H, Si*t*Bu), 0.87 (s, 9H, Si*t*Bu), 1.09-1.12 (m, 18H, 6 × SiCH(CH₃)₂), 1.15-1.20 (m, 3H, 3 × SiCH), 1.43 (bs, 3H, CH₃), 1.83 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H, CH₃), 1.98 (bs, 1H, CH₂), 2.37 (s, 3H, CH₃), 2.53-2.63 (m, 2H, CH₂, CHHSTr), 2.82 (m, 4H, CH₃, CHHSTr), 4.00 (dd, $J = 9.6, 7.1$ Hz, 1H, CHHOTIPS), 4.31 (dd, $J = 9.8, 4.3$ Hz, 1H, CHHOTIPS), 4.40 (bs, 1H, CHOTBS), 4.51 (bs, 1H, CH), 4.70 (bs, 1H, CHOTBS), 4.83 (dt, $J = 7.4, 4.6$ Hz, 1H, CHCH₂OTIPS), 4.96 (bs, 1H, NH), 5.48-5.53 (m, 2H, OCH₂), 5.62 (bs, 1H, NH), 5.86 (bs, 1H, OCNHH), 6.36 (q, $J = 7.0$ Hz, 1H, =CHCH₃), 6.84 (s, 1H, OCNHH), 7.06 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H, Ind-CH), 7.13-7.23 (m, 14H), 7.25-7.32 (m, 9H), 7.34-7.37 (m, 4H), 7.43-7.44 (m, 4H), 7.73 (s, 1H, CH), 7.75 (s, 1H, CH), 7.82 (s, 1H, S-CH), 7.89 (bs, 1H, CH), 7.99 (bs, 1H, NH), 8.00 (s, 1H, S-CH), 8.06 (bs, 1H, NH), 8.23 (s, 1H, S-CH), 8.38 (d, 7.9 Hz, 1H, NH), 9.15 (s, 1H, Indol-NH).

¹³C-NMR (150 MHz, CDCl₃): $\delta = -5.4, -5.2, -5.0, -4.8, 11.8, 12.1, 14.6, 17.6, 17.89, 17.90, 18.0, 21.6, 25.58, 25.62, 29.2, 31.7, 35.2, 49.6, 53.8, 54.5, 63.3., 65.1, 66.9, 67.5, 69.5, 77.5, 112.7, 120.6, 122.4, 123.5, 124.7, 125.2, 126.2, 126.8, 26.9, 127.1, 127.97, 128.04, 128.4, 128.6, 129.39, 129.45, 129.49, 129.8, 131.9, 132.0, 132.1, 132.6, 133.9, 136.5, 139.85, 139.86, 141.6, 143.6, 144.2, 145.9, 148.8, 151.2, 152.6, 159.8, 160.2, 160.9, 161.4, 163.0, 164.5, 166.1, 172.3, 172.5$.

HRMS (ESI): m/z $[M + 2Na]^{2+}$ ber. für C₁₁₁H₁₂₅N₁₃Na₂O₁₆S₇Si₃: 1125.3269; gef.: 1125.3276.

Makrolactam 176

Eine Lösung des linearen Vorläufers **115** (98 mg, 41 μmol) in entgastem, wasserfreiem THF (21 mL) wurde auf 0 °C gekühlt, Et_3SiH (133 μL , 0.82 mmol) und eine Lösung von $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (10.4 mg, 9 μmol) in THF (1 mL) zugegeben. Die Mischung wurde 45 min lang bei 0 °C gerührt, mit wasserfreiem THF (23 mL) verdünnt und dann mit HATU (85 mg, 0.22 mmol) und Et_3N (208 μL , 1.25 mmol) nacheinander versetzt. Nach 15 min wurde das Kühlbad entfernt und das Gemisch 1 h lang bei RT gerührt. Nach Verdünnen mit EtOAc (300 mL) wurde die Lösung mit pH 3 Puffer (100 mL), halb ges. NaHCO_3 -Lsg. (2×100 mL) und ges. NaCl -Lsg. (150 mL) gewaschen und mit Na_2SO_4 entwässert. Die Lösungsmittel wurden im Vakuum entfernt und der Rückstand durch Säulenchromatographie (SiO_2 , 35 g, Petrolether/ CH_2Cl_2 /Aceton, 2:2:1 \rightarrow 1:1:1) gereinigt. Es wurden 82 mg (36.5 μmol , 89%) des Makrolactams **176** als leicht gelbes Glas erhalten.

Spez. Drehung: $[\alpha]_{\text{D}}^{24} = +21.6$ (CHCl_3 , $c = 0.25$).

DC: $R_f = 0.38$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{HCOOH}$, 100:5:1).

IR: $\tilde{\nu} = 700$ (m), 743 (m), 1101 (w), 1248 (w), 1470 (m), 1536 (s), 1668 (s), 2864 (w), 2943 (w) cm^{-1} .

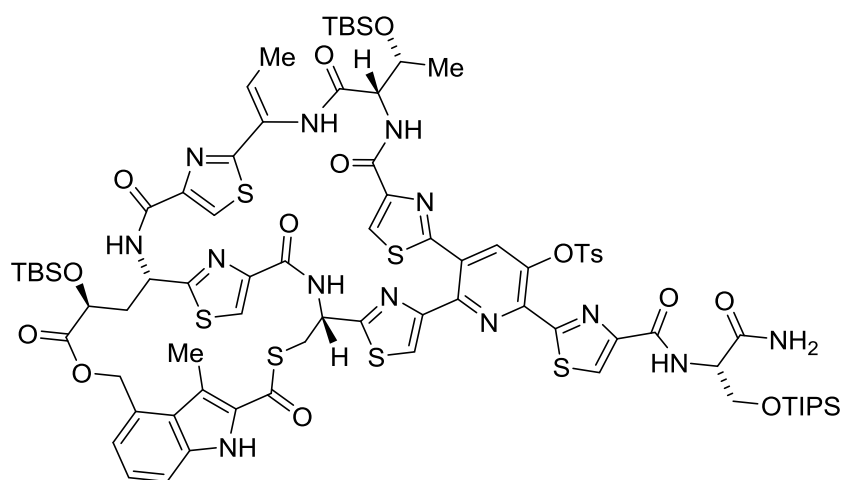
$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3): $\delta = -0.13$ (s, 3H, CH_3), 0.02 (s, 3H, CH_3), 0.80 (s, 9H, $t\text{Bu}$), 1.07-1.20 (m, 42H, $6 \times i\text{Pr}$), 1.25 (bs, 3H, CH_3), 1.82 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H, CH_3), 2.35 (s, 3H, CH_3), 2.60-2.65 (m, 2H, CH_2 , CHHSTr), 2.74-2.77 (m, 1H, CHHSTr), 2.81 (s, 3H, CH_3), 3.98 (dd, $J = 9.7, 7.0$ Hz, 1H, CHHOTIPS), 4.29 (dd, $J = 9.7, 4.4$ Hz, 1H, CHHOTIPS), 4.37 (bs, 1H, CHOTBS), 4.54 (bs, 1H, CH), 4.74-4.83 (m, 2H, NH, $\text{CHCH}_2\text{OTIPS}$), 4.90 (m, 1H, CH),

5.49 (s, 2H, OCH₂), 5.63 (bs, 1H, NH), 5.80 (s, 1H, NH), 6.36 (q, $J = 7.0$ Hz, 1H, =CHCH₃), 6.85 (s, 1H, NH), 7.06 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H, CH, 7.13-7.31 (m, 19H, Ts, Tr, Indol, 2 × Ph, NH), 7.33-7.36 (m, 4H), 7.42-7.47 (m, 8H), 7.53-7.55 (m, 2H), 7.65-7.68 (m, 4H), 7.72 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.83 (s, 1H, S-CH), 7.89 (bs, 1H, CH), 7.98 (s, 1H, S-CH), 8.00 (bs, 1H, CH), 8.08 (bs, 1H, NH), 8.22 (s, 1H, S-CH), 8.36 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H, Ser-NH), 9.12 (s, 1H, Indolyl-NH).

¹³C-NMR (150 MHz, CDCl₃): $\delta = -5.3, -5.1, 11.8, 12.11, 12.14, 12.3, 12.4, 14.4, 17.92, 17.93, 18.1, 18.2, 21.6, 25.7, 35.2, 54.5, 56.1, 63.4, 65.1, 67.4, 67.6, 69.5, 77.5, 112.6, 120.8, 121.7, 122.4, 123.4, 124.7, 125.3, 126.1, 126.3, 126.8, 126.9, 127.19, 127.20, 127.95, 128.01, 128.1, 128.4, 128.6, 129.35, 129.40, 129.5, 129.6, 129.7, 129.8, 132.6, 134.2, 136.4, 139.9, 141.6, 143.7, 144.15, 144.20, 145.9, 148.9, 149.8, 151.2, 159.8, 160.2, 161.0, 161.4, 163.2, 164.6, 172.3.$

HRMS (ESI): m/z [M + 2H]²⁺ für C₁₁₄H₁₃₃N₁₃O₁₆S₇Si₃ ber.: 1123.8668; gef.: 1123.8660.

Makrothiolacton 116



Eine Mischung aus wasserfreiem Anisol (13 mL), wasserfreier TFA (6.6 mL) und Et₃SiH (5.3 mL) wurde auf -20 °C gekühlt und mit einer Lösung des Makrolactams **175** (55 mg, 24.9 μmol) in Anisol (4 mL) tropfenweise versetzt. Das Gemisch wurde 20 min lang bei -20 °C gerührt und anschließend auf 0 °C erwärmt und 24 h lang gerührt. Die Mischung wurde dann auf -15 °C gekühlt und Hochvakuum angelegt. Nach 60 min bei -15 °C wurde für 60 min auf 0 °C erwärmt. Restliches Lösungsmittels wurde bei RT entfernt.

Der erhaltene Rückstand wurde in wasserfreiem THF (23 mL) gelöst, auf 0 °C gekühlt und mit PyAOP (14.0 mg, 26.8 μ mol) und EtNiPr₂ (8 μ L, 49.2 μ mol) versetzt. Nach 15 min wurde das Kühlbad entfernt und 1.5 h lang bei RT gerührt. Die Mischung wurde mit pH 7 Puffer (25 mL) verdünnt und mit CHCl₃ (4 \times 10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden mit halb ges. NaHCO₃-Lsg und ges. NaCl-Lsg. (je 15 ml) gewaschen und mit Na₂SO₄ entwässert. Die Lösungsmittel wurden am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand durch Säulenchromatographie (SiO₂, 25 g, CH₂Cl₂/MeOH, 50:1→30:1) gereinigt. Es wurden 13 mg (7.30 μ mol, 29%) des Makrothiolactons **116** als farbloses Glas erhalten.

Spez. Drehung: $[\alpha]_D^{24} = +40.2$ (CHCl₃, $c = 0.25$).

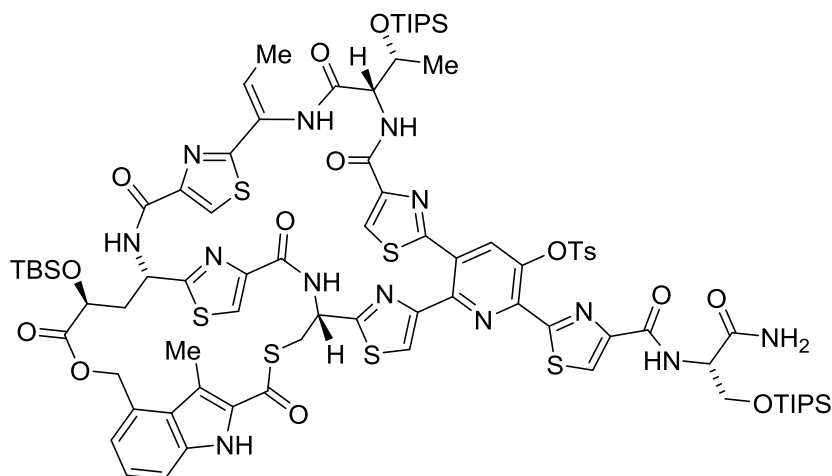
DC: $R_f = 0.20$ (CH₂Cl₂/MeOH, 20:1).

IR: $\tilde{\nu} = 578$ (m), 776 (m), 1085 (s), 1462 (m), 1530 (m), 1666 (m), 2859 (w), 2927 (w) cm⁻¹.

¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃): $\delta = 0.08$ (s, 3H, CH₃), 0.10 (s, 3H, CH₃), 0.64 (bs, 6H, 2 \times CH₃), 0.98 (s, 9H, *t*Bu), 1.09-1.11 (m, 18H, 6 \times SiCH(CH₃)₂), 1.15-1.21 (m, 3H, 3 \times SiCH), 1.25 (bs, 3H, CH₃), 1.73 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H, CH₃), 2.00 (s, 3H, CH₂, CH₃), 2.17-2.25 (m, 1H, CH₂), 2.29-2.36 (m, 1H, CH₂), 2.43 (bs, 4H, CH₃, CH₂), 3.65 (d, $J = 11.4$ Hz, 1H, S-CHH), 3.99 (dd, $J = 9.7, 7.2$ Hz, 1H, CHHOTIPS), 4.03 (bs, 1H, S-CHH), 4.22 (bs, 1H, CH), 4.28 (dd, $J = 9.7, 4.4$ Hz, 1H, CHHOTIPS), 4.69 (bs, 1H, CH), 4.80 (dt, 7.5, 4.4 Hz, 1H, CHCONH₂), 5.13 (bs, 1H, NH), 5.55 (bs, 1H CONHH), 5.76 (t, $J = 12.1$ Hz, 1H, CH), 5.84 (bs, 1H, NH), 6.00 (bs, 1H, CH), 6.32 (q, $J = 6.7$ Hz, 1H, =CHCH₃), 6.81 (s, 1H, CONHH), 7.13 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H, Ind-CH), 7.29 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H, 2 \times CH), 7.34-7.36 (m, 1H, CH), 7.43 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H, CH), 7.61 (s, 1H, S-CH), 7.79 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H, 2 \times CH), 7.88 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H, CH), 7.90 (s, 1H, S-CH), 7.96 (s, 1H, S-CH), 8.12 (bs, 1H, CH), 8.24 (s, 1H, S-CH), 8.36-8.37 (m, 2H, S-CH, NH), 8.97 (bs, 1H, NH), 9.54 (bs, 1H, NH), C(O)S nicht beobachtet.

¹³C-NMR (150 MHz, CDCl₃): $\delta = -5.6, -5.2, -5.0, -4.8, 1.9, 11.8, 14.1, 14.7, 17.4, 17.93, 17.95, 18.3, 21.7, 22.9, 22.7, 25.3, 25.7, 30.0, 29.3, 29.7, 31.2, 31.9, 45.8, 49.4, 49.8, 54.5, 58.2, 63.4, 66.5, 68.5, 72.8, 116.3, 120.2, 121.2, 121.7, 124.2, 124.7, 125.8, 126.2, 127.0, 128.5, 129.4, 129.9, 129.96, 130.03, 130.4, 132.8, 133.6, 134.4, 141.9, 143.7, 146.1, 149.1, 151.3, 152.3, 160.5, 161.0, 164.4, 166.7, 170.4, 172.1, 172.4$.

HRMS (ESI): m/z $[M + 2H]^{2+}$ für C₇₉H₁₀₁N₁₃O₁₅S₇Si₃ ber.: 889.7441, gef.: 889.7449.

Makrothiolcaton 117

Eine Mischung aus wasserfreiem Anisol (17 mL), wasserfreier TFA (8.1 mL) und Et_3SiH (6.6 mL) wurde auf $-20\text{ }^\circ\text{C}$ gekühlt und mit einer Lösung des Makrolactams **176** (66 mg, $29.4\text{ }\mu\text{mol}$) in Anisol (4 mL) tropfenweise versetzt. Das Gemisch wurde 15 min lang bei $-20\text{ }^\circ\text{C}$ gerührt und anschließend auf $0\text{ }^\circ\text{C}$ erwärmt und 24 h lang gerührt. Die Mischung wurde auf $-15\text{ }^\circ\text{C}$ gekühlt und Hochvakuum angelegt. Nach 60 min bei $-15\text{ }^\circ\text{C}$ wurde für 60 min auf $0\text{ }^\circ\text{C}$ erwärmt. Restliches Lösungsmittels wurde bei RT entfernt.

Der verbliebene Rückstand wurde in wasserfreiem THF (54 mL) gelöst, auf $0\text{ }^\circ\text{C}$ gekühlt und mit PyAOP (18.4 mg, $35.3\text{ }\mu\text{mol}$) und EtNiPr_2 (10 μL , $61.5\text{ }\mu\text{mol}$) versetzt. Die Mischung wurde 15 min lang bei $0\text{ }^\circ\text{C}$ und dann 3 h lang bei RT gerührt. Nach Verdünnen mit EtOAc (300 mL) wurde das Gemisch mit pH 3 Puffer (100 mL), halb ges. NaHCO_3 -Lsg. ($2 \times 100\text{ mL}$) und ges. NaCl -Lsg. (150 mL) gewaschen. Die organische Phase wurde mit Na_2SO_4 entwässert und am Rotationsverdampfer eingeeengt. Der Rückstand wurde durch Säulenchromatographie (SiO_2 , 25 g, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 50:1 \rightarrow 30:1) gereinigt. Es wurden 23 mg ($12.6\text{ }\mu\text{mol}$, 43%) des Makrothiolactons **117** als farbloses Glas erhalten.

Spez. Drehung: $[\alpha]_{\text{D}}^{24} = +11.3$ (CHCl_3 , $c = 1$).

DC: $R_f = 0.47$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 20:1).

IR: $\tilde{\nu} = 735$ (m), 1002 (w), 1126 (m), 1249 (w), 1470 (m), 1530 (s), 1667 (s), 2864 (w), 2943 (w) cm^{-1} .

mit H₂O (10 mL) gewaschen und mit Na₂SO₄ entwässert. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand durch Säulenchromatographie (SiO₂, CH₂Cl₂/ MeOH, 10:1) gereinigt. Es wurden 4.5 mg (0.32 µmol, 96%) des Triols **177** als farbloses Glas erhalten.

Spez. Drehung: $[\alpha]_{\text{D}}^{24} = -13.5$ (CHCl₃/MeOH, 9:1; c = 0.1).

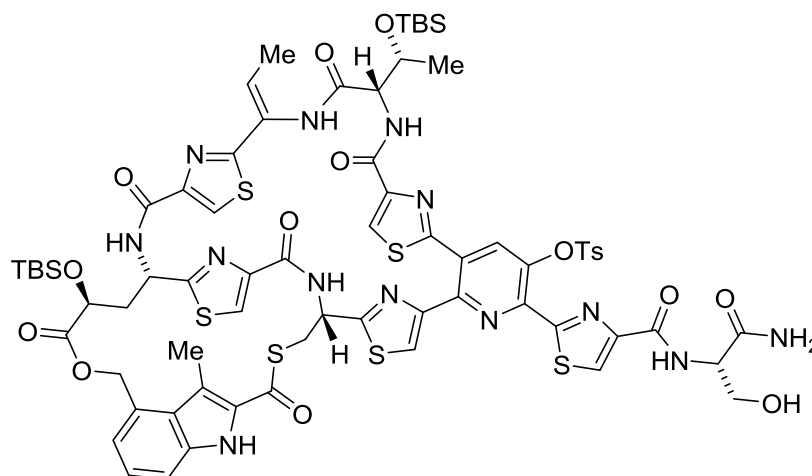
DC: $R_f = 0.36$ (CH₂Cl₂/MeOH, 10:1).

IR: $\tilde{\nu} = (590 \text{ (w)}, 1021 \text{ (m)}, 1096 \text{ (s)}, 1538 \text{ (m)}, 1660 \text{ (s)}, 2924 \text{ (w)}, 3365 \text{ (b)} \text{ cm}^{-1}$.

¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃/MeOH-*d*₄, 9:1): $\delta = 1.18$ (m, 3H, CH₃), 1.66 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H, CH₃), 2.04 (bs, 1H, CHH), 2.32-2.35 (m, 1H, CHH), 2.37 (s, 3H, CH₃), 3.14 (s, 3H, CH₃), 3.30 (verdeckt, 1H, CHOH), 3.60 (dd, $J = 14.1, 2.2$ Hz, 1H, S-CHH), 3.87-3.89 (m, 2H, 2 × CH₂), 3.91 (t, $J = 11.4$ Hz, 1H, CHHOH), 4.01 (dd, $J = 11.5, 5.0$ Hz, CHHOH), 4.04 (bs, 1H, CH), 4.11 (bd, $J = 13.4$ Hz, S-CHH), 4.41 (bs, 1H, CHNH), 4.64 (t, $J = 5.4$ Hz, 1H, CHCONH₂), 5.02 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H, NH), 5.47 (dd, $J = 6.1, 2.0$ Hz, 1H, CHOH), 5.74 (t, $J = 5.74$ Hz, 1H, CH), 5.82 (d, $J = 11.6$ Hz, 1H, CH), 5.96 (bs, 1H, CH), 5.96 (q, $J = 6.9$ Hz, 1H, =CHCH₃), 7.10 (d, $J = 6.8$ Hz, Ind-CH), 7.27 (s, 1H, CH), 7.37-7.40 (m, 1H, CH), 7.48 (d, $J = 10.3$ Hz, 1H, NH), 7.54 (s, 1H, S-CH), 7.73-7.80 (m, 5H, NH, 4 × CH), 7.89 (s, 1H, S-CH), 7.94 (bs, 1H, NH), 8.16 (s, 1H, S-CH), 8.20 (s, 1H, S-CH), 8.46 (bs, 1H, S-CH). Mehrere OH und NH-Gruppen aufgrund von H/D-Austausch nicht beobachtet.

HRMS (ESI): m/z $[M + H]^+$ für C₅₈H₅₂N₁₃O₁₅S₇ ber.: 1394.1745; gef.: 1394.1725.

Serinyl-Alkohol 178

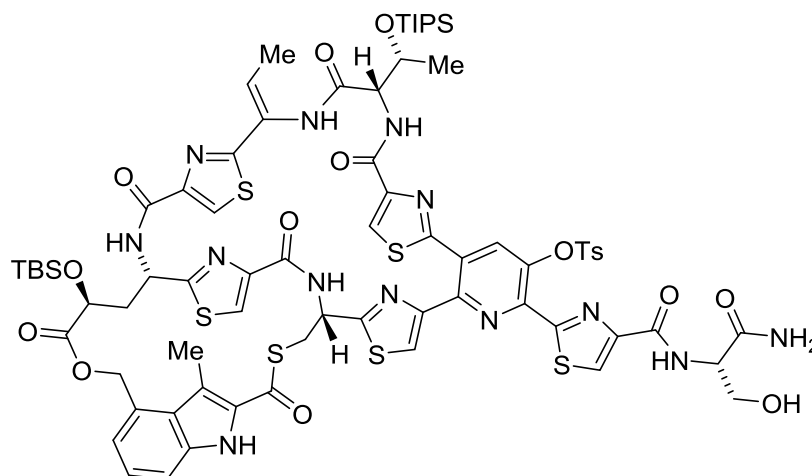


Eine Lösung des Makrothiolactons **116** (4 mg, 0.23 mmol) in MeCN (3.2 mL) wurde auf 0 °C gekühlt und mit HF (200 µL, 49% in H₂O) versetzt. Das Gemisch wurde 15 h lang bei 0 °C gerührt, danach vorsichtig mit ges. KHCO₃-Lsg. (2 mL) und H₂O (10 mL) versetzt und mit CHCl₃ (4 × 10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden mit Na₂SO₄ entwässert und im Vakuum eingeeengt. Reinigung des Rückstands durch Säulenchromatographie (SiO₂, 5 g, CH₂Cl₂/MeOH, 20:1) und anschließender präparativer HPLC (C18, 20 ml/min, B: 90 $\xrightarrow{5 \text{ min}}$ 90 $\xrightarrow{10 \text{ min}}$ 100%, 60 min) lieferte 1.5 mg (0.92 µmol, 41%) des Alkohols **178** als farbloses Glas.

DC: R_f = 0.30 (CH₂Cl₂/MeOH, 20:1).

RP-HPLC: t_R = 12.2 min (C18, B: 90 $\xrightarrow{1 \text{ min}}$ 90 $\xrightarrow{10 \text{ min}}$ 100%, 25 min).

HRMS (ESI): m/z [M + H]⁺ ber. für C₇₀H₈₀N₁₃O₁₅S₇Si₂: 1622.3475; gef.: 1622.3480.

Serinyl-Alkohol **179**

Eine Lösung des Makrothiolactons **117** (8 mg, 4.39 μmol) in MeCN (6 mL), wurde auf 0 °C gekühlt und mit HF (250 μL , 49% in H₂O) tropfenweise versetzt. Die Mischung wurde 24 h lang bei 0 °C gerührt, danach mit CHCl₃ (150 mL) verdünnt und mit H₂O, ges. NaHCO₃-Lsg. und ges. NaCl-Lsg. (je 50 mL) gewaschen. Die organische Phase wurde mit Na₂SO₄ entwässert und im Vakuum eingeeengt. Reinigung des Rückstands durch Säulenchromatographie (SiO₂, 15 g, CH₂Cl₂/MeOH, 20:1 \rightarrow 15:1) lieferte 5.5 mg (75%, 3.29 μmol) des Alkohols **179** als farbloses Glas, zusammen mit nicht umgesetzten Ausgangsmaterial (**117**, 1.5 mg, 15%).

Spez. Drehung: $[\alpha]_{\text{D}}^{24} = +12.4$ (CHCl₃, $c = 0.1$).

DC: $R_f = 0.27$ (CH₂Cl₂/MeOH, 20:1).

IR: $\tilde{\nu} = 735$ (m), 1132 (m), 1247 (w), 1469 (m), 1530 (s), 1660 (s), 2855 (w), 2924 (w) cm⁻¹.

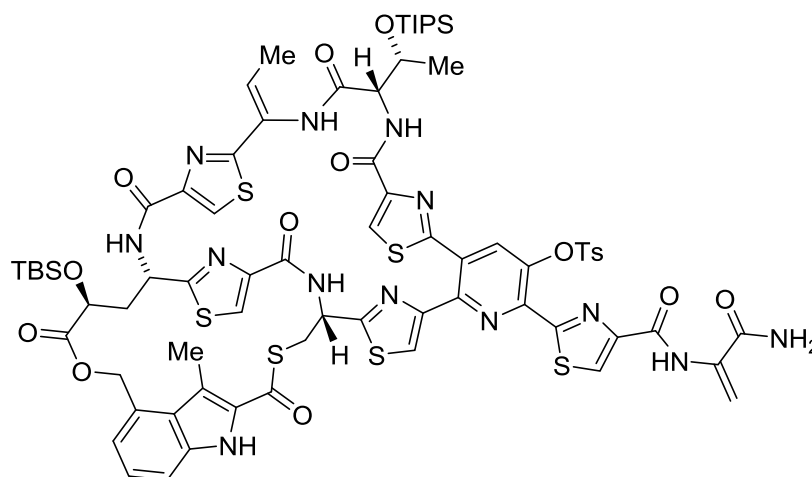
¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃): $\delta = 0.08$ (s, 3H, CH₃), 0.10 (s, 3H, CH₃), 0.82-1.00 (m, 30H, *t*Bu, 3 \times *i*Pr), 1.25 (bs, 3H, CH₃), 1.72 (d, $J = 6.2$ Hz, 3H, CH₃), 2.09 (bs, 1H, CH₂), 2.24 (bs, 1H, CH₂), 2.49 (m, 6H, 2 \times CH₃), 3.11 (t, $J = 6.4$ Hz, 1H, OH), 3.62 (d, $J = 13.0$ Hz, 1H, S-CHH), 3.99 (bs, 1H, S-CHH), 4.06 (dt, $J = 11.6, 6.0$ Hz, 1H, CHHOH), 4.21 (m, 1H, CHHOH), 4.33 (bs, 2H, 2 \times CH), 4.78 (dt, $J = 7.6, 5.0$ Hz, 1H, CHCONH₂), 4.92 (bs, 1H, CH), 5.09 (bs, 1H, CHHO), 5.50 (s, 1H, CONHH), 5.74 (t, $J = 10.3$ Hz, 1H, CH), 5.86 (bs, CHHO), 5.99 (bs, 1H, CH), 6.35 (bd, $J = 6.2$ Hz, =CHCH₃), 6.75 (s, 1H, CONHH), 7.13 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H, CH), 7.34 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H, CH), 7.38 (m, 2H, 2 \times CH), 7.47 (bs, 1H, NH), 7.69 (bs, 1H, NH), 7.85 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H, 2 \times CH), 7.94 (s, 1H, S-CH), 7.96 (s, 1H, S-CH),

8.09 (s, 1H, CH), 8.31 (s, 1H, S-CH), 8.35 (s, 1H, S-CH), 8.39 (bs, 1H, NH), 8.55 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H, NH), 8.85 (s, 1H, NH), 9.38 (bs, 1H, Indolyl-NH).

^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3): $\delta = -5.6, -4.9, 12.1, 13.0, 14.5, 17.8, 18.0, 18.3, 21.8, 25.7, 29.7, 31.1, 40.1, 45.7, 49.4, 54.1, 58.9, 62.3, 67.1, 68.4, 114.2, 119.9, 122.1, 123.6, 124.1, 124.6, 125.7, 127.4, 128.4, 128.9, 129.9, 130.2, 132.9, 133.5, 137.2, 141.6, 143.7, 146.4, 149.2, 150.8, 151.4, 152.9, 153.0, 160.4, 161.1, 161.6, 161.7, 163.1, 164.7, 166.8, 170.3, 172.3, 173.1$, C(O)S nicht beobachtet.

HRMS (ESI): m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$ für $\text{C}_{73}\text{H}_{86}\text{N}_{13}\text{O}_{15}\text{S}_7\text{Si}_2$ ber.: 1664.3944; gef.: 1664.3946.

Dehydroalanin 180



Eine Lösung des Alkohols **179** (10 mg, 6.0 μmol) in wasserfreiem CH_2Cl_2 (5 mL) wurde auf 0 °C gekühlt und nacheinander mit 2,6-Lutidin (500 μL) und Methansulfonylchlorid (45 μL , 58 mmol) versetzt. Das Kühlbad wurde entfernt und die Reaktionsmischung bis zum vollständigen Umsatz gerührt (30-45 min, DC-Kontrolle). Die Mischung wurde mit EtOAc (75 mL) verdünnt, nacheinander mit halb ges. NaHCO_3 -Lsg., pH 3 Puffer und ges. NaCl -Lsg. (je 20 mL) gewaschen. Nach Entwässern mit Na_2SO_4 wurde die Lösung im Vakuum eingengt und der Rückstand direkt weiter umgesetzt.

Eine Lösung des Rückstands in wasserfreiem CH_2Cl_2 (4.5 mL) wurde auf -78 °C gekühlt und tropfenweise mit einer Lösung von DBU (115 μL) in CH_2Cl_2 (1.5 mL) versetzt. Nach 5 min wurde das Gemisch auf -35 °C erwärmt und bis zum vollständigen Umsatz gerührt (4.5 h, DC-Kontrolle). Danach wurde eine Lösung von Essigsäure (150 μL) in CH_2Cl_2 (1 mL) zugegeben und das Reaktionsgemisch mit CHCl_3 (50 mL) verdünnt. Die Lösung wurde mit

H₂O und ges. NaCl-Lsg. (je 15 mL) gewaschen, mit Na₂SO₄ entwässert und im Vakuum eingeeengt. Reinigung des Rückstand durch präparative Dünnschichtchromatographie (1 mm, CH₂Cl₂/MeOH, 20:1) lieferte 7.5 mg Substanz welche anschließend durch präparative HPLC (C8, 20 ml/min, B: 90 $\xrightarrow{5 \text{ min}}$ 90 $\xrightarrow{5 \text{ min}}$ 100%, 60 min) weiter gereinigt wurde. Es wurden 3.5 mg (2.1 μ mol, 35%) des Dehydroalanins **180** als farbloses Glas erhalten.

Spez. Drehung: $[\alpha]_{\text{D}}^{24} = +10.2$ (CHCl₃, $c = 0.1$).

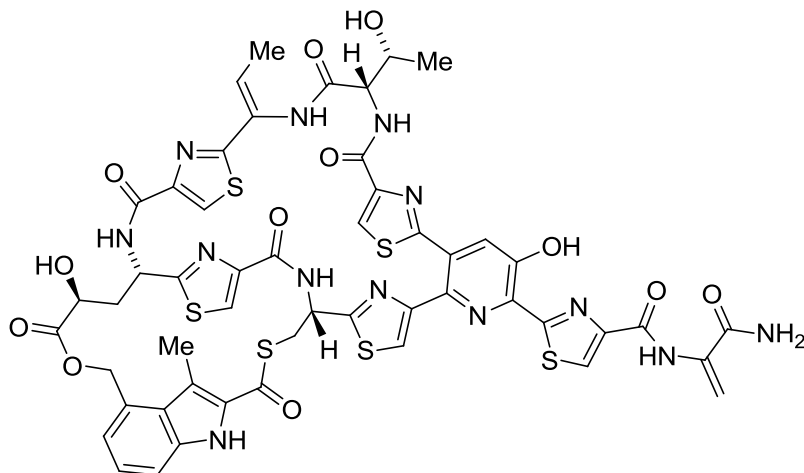
DC: $R_f = 0.41$ (CH₂Cl₂/ MeOH, 20:1).

RP-HPLC: $t_R = 15.5 \text{ min}$ (C8, B: 90 $\xrightarrow{1 \text{ min}}$ 90 $\xrightarrow{10 \text{ min}}$ 100%, 25 min).

IR: $\tilde{\nu} = 756$ (w), 1002 (w), 1141 (w), 1481 (m), 1527 (s), 1666 (s), 2684 (w), 2916 (w) cm⁻¹.

¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃): $\delta = 0.08$ (s, 3H, CH₃), 0.10 (s, 3H, CH₃), 0.82-1.00 (m, 30H, *t*Bu, 3 \times *i*Pr), 1.25 (bs, 3H, CH₃), 1.72 (d, $J = 5.9 \text{ Hz}$, 3H, CH₃), 2.11 (bs, 1H, CH₂), 2.25 (bs, 1H, CH₂), 2.33 (s, 3H, CH₃), 2.46 (bs, 3H, CH₃), 3.66 (d, $J = 13.0 \text{ Hz}$, 1H, S-CHH), 4.02 (d, $J = 11.7 \text{ Hz}$, 1H, S-CHH), 4.34 (bs, 2H, 2 \times CH), 4.92 (s, 1H, CH), 5.05 (bs, 1H, CHHO), 5.55 (s, 1H, =CHH), 5.75 (t, $J = 10.9 \text{ Hz}$, 1H, CH), 5.85 (bs, 1H, CHHO), 6.00 (s, 1H, SCH₂CH), 6.15 (bs, 1H, NH), 6.35 (d, $J = 5.5 \text{ Hz}$, 1H, =CHCH₃), 6.64 (s, 1H, =CHH), 7.13 (d, $J = 7.0 \text{ Hz}$, 1H, CH), 7.15 (d, $J = 8.1 \text{ Hz}$, 2H, 2 \times CH), 7.35 (t, $J = 7.3 \text{ Hz}$, 1H, CH), 7.48 (s, 1H, NH), 7.77 (d, $J = 8.4 \text{ Hz}$, 2 \times CH), 7.91 (s, 1H, S-CH), 7.94 (s, 1H, CH), 7.96 (s, 1H, S-CH), 8.09 (s, 1H, CH), 8.19 (s, 1H, CH), 8.40 (bs, 2H, CH, NH), 8.88 (s, 1H, NH), 9.80 (s, 1H, Indolyl-NH).

HRMS (ESI): m/z $[M + H]^+$ für C₇₃H₈₄N₁₃O₁₄S₇Si₂ ber.: 1646.3839; gef.: 1646.3851.

Nosiheptid (6)

Eine Lösung des Bis-Silylethers **180** (4.5 mg, 2.5 μmol) in wasserfreiem THF (3 mL) wurde auf 0 °C gekühlt und tropfenweise mit einer Lösung von $\text{Et}_3\text{N} \times 3\text{HF}$ (438 μL) in THF (0.5 mL) versetzt. Nach vollständiger Zugabe wurde das Kühlbad entfernt und die Mischung 27 h lang bei RT gerührt. Nach Verdünnen mit CHCl_3 (30 mL) wurde das Gemisch mit H_2O und halb ges. NaHCO_3 -Lsg. gewaschen und mit Na_2SO_4 entwässert. Die Lösungsmittel wurden im Vakuum entfernt und der Rückstand direkt weiter umgesetzt.

Eine Lösung von HOBt (3.5 mg, 25.9 μmol) und EtNiPr_2 (3 μL , 18 μmol) in wasserfreiem DMF (150 μL) wurde tropfenweise zu einer auf 0 °C gekühlten Lösung des Rückstands in wasserfreiem DMF (1 mL) zugegeben. Nach 5 min wurde das Kühlbad entfernt und das Gemisch 1.5 h lang bei RT gerührt. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt und der Rückstand durch präparative Dünnschichtchromatographie (0.5 mm, $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}/\text{HCOOH}$, 100:5:0.2) gereinigt. Die erhaltenen 2.3 mg wurden danach durch präparative HPLC (C18, 25 ml/min, B: 30 $\xrightarrow{2 \text{ min}}$ 30 $\xrightarrow{30 \text{ min}}$ 100%, 45 min) weiter gereinigt. Es wurden 1.1 mg (0.9 μmol , 36%) des synthetischen Naturstoffs Nosiheptid (**6**) als leuchtend gelber Feststoffen erhalten.

Spez. Drehung: $[\alpha]_{\text{D}}^{24} = \text{syn.} +30.5$ (Pyridin, $c = 0.1$), nat. +31.5 (Pyridin, $c = 0.1$).

Schmelzpunkt: 300 °C (Zers.).

DC: $R_f = 0.27$ ($\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$, 20:1).

RP-HPLC: $t_R = 9.6 \text{ min}$ (C18, B: 30 $\xrightarrow{1 \text{ min}}$ 30 $\xrightarrow{14 \text{ min}}$ 100%, 27 min)

IR: $\tilde{\nu}$ = 748 (m), 1203 (w), 1481 (m), 1527 (s), 1658 (s), 1975 (m), 2021 (m), 2160 (m), 3240 (b) cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, $\text{CDCl}_3/\text{MeOH-}d_4$, 9:1): δ = 1.15 (bd, J = 4.6 Hz, CH_3), 1.67 (d, J = 7.0 Hz, CH_3), 2.04 (bs, 1H, CHH), 2.36 (t, J = 12.9 Hz, CHH), 2.44 (s, 3H, CH_3), 3.24 (verdeckt, 1H, CHOH), 3.64 (m, 1H, S-CHH), 4.02 (m, 1H, S-CHH), 4.12 (d, J = 11.7 Hz, 1H, CHOH), 4.42 (s, 1H, CH), 5.02 (d, J = 10.1 Hz, CHHO), 5.57 (d, J = 1.8 Hz, 1H, $=\text{CHH}$), 5.73-5.75 (m, 1H, CH), 5.83 (d, J = 12.2 Hz, CHHO), 5.96 (bs, 1H, SCH_2CH), 6.31 (q, J = 7.0 Hz, 1H, $=\text{CHCH}_3$), 6.58 (d, J = 1.8 Hz, 1H, $=\text{CHH}$), 7.11 (d, J = 7.0 Hz, 1H, CH), 7.39 (t, J = 7.6 Hz, 1H, CH), 7.48 (d, J = 10.1 Hz, 1H, NH), 7.62 (s, 1H, S-CH), 7.65 (s, 1H, py-CH), 7.79 (d, J = 9.5 Hz, 1H, NH), 7.90 (s, 1H, S-CH), 7.96 (d, J = 6.8 Hz, 1H, CH), 8.16 (s, 1H, S-CH), 8.27 (s, 1H, S-CH), 8.45 (s, 1H, S-CH). Alle HO- und mehrere NH-Gruppen wurden aufgrund des H/D-Austauschs nicht beobachtet.

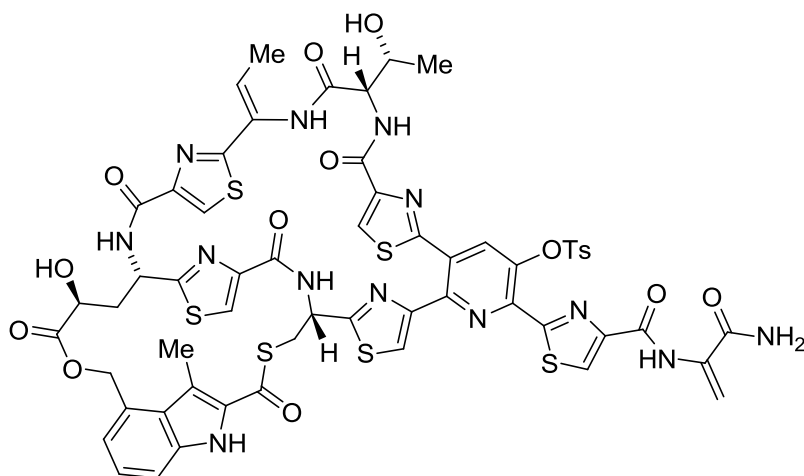
HRMS (ESI): m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$ ber. für $\text{C}_{51}\text{H}_{44}\text{N}_{13}\text{O}_{12}\text{S}_6$: 1222.1551; gef.: 1222.1553.

8.5 Semisynthetische Arbeiten an Nosiheptid

Isolierung von nat. Nosiheptid

Nosiheptid-Premix (100 g, ca. 1%-Gehalt, BocSciences USA) wurde in einer $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ -Mischung (9:1, 500 ml) suspendiert und 30 min lang gerührt. Die Suspension wurde filtriert und der Filterkuchen mit einer $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ -Mischung (3×150 ml) gewaschen. Die Lösung wurde im Vakuum eingedunstet, der Rückstand in Petrolether/MTBE (1:1, 500 mL) suspendiert, filtriert und der Feststoff gewaschen (3×150 mL, PE/MTBE, 1:1). Das erhaltene Rohprodukt (ca. 1.3 g) wurde in THF (100 mL) gelöst und auf Kieselgel (20 g) adsorbiert. Anschließend Säulenchromatographie an einem *Teledyne Isco, CombiFlash R_f* (SiO_2 , 120 g, 45 ml/min, A: CHCl_3 ; B: $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$, 9:1; B: 0 $\xrightarrow{60 \text{ min}}$ 100%) lieferte nach Trocknen am Hochvakuum bei 60 °C, 530 mg (0.43 mmol, 53%, Reinheit $\geq 99\%$) sowie 160 mg (0.13 mmol, 16%, Reinheit ca. 98%) des Naturstoffs **6** als gelben Feststoff.

Alle relevanten analytischen Daten stimmen mit den veröffentlichten Werten überein.^[135-137]

Tosyl-Nosiheptid (169)

Eine Lösung von Nosiheptid (**6**, 250 mg, 204 μmol) in wasserfreiem THF (37 ml) wurde bei 0 °C nacheinander mit EtNiPr_2 (340 μL , 2.04 mmol), TsCl (194 mg, 1.02 mmol) und DMAP (25 mg, 204 μmol) versetzt. Nach 5 min wurde das Kühlbad entfernt und weitere 10 min lang bei RT gerührt. Das Gemisch wurde anschließend mit pH 7 Puffer (100 mL) verdünnt und mit CH_2Cl_2 ($3 \times 60 \text{ mL}$) extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden mit halb ges. NaHCO_3 -Lsg. (60 mL) gewaschen und mit Na_2SO_4 entwässert. Nach Entfernen der Lösungsmittel im Vakuum, wurde der Rückstand durch Säulenchromatographie (CombiFlash, SiO_2 , 80 g, A: CH_2Cl_2 ; B: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 9:1; 0 $\xrightarrow{45 \text{ min}}$ 100%) gereinigt. Es wurden 211 mg (153 μmol , 75%) des Tosylats **169** als leicht gelber Feststoff erhalten.

Spez. Drehung: $[\alpha]_{\text{D}}^{24} = -17.7$ ($\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$, 9:1; $c = 1$).

Schmelzpunkt: 270 °C (Zers.).

DC: $R_f = 0.56$ ($\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$, 9:1).

IR: $\tilde{\nu} = 548$ (s), 747 (s), 1177 (m), 1193 (m), 1479 (m), 1524 (s), 1651 (s), 3115 (w), 3338 (b) cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{CDCl}_3/\text{MeOH}-d_4$, 9:1): $\delta = 1.11$ (bd, $J = 3.7 \text{ Hz}$, 3H, CH_3), 1.66 (d, $J = 6.9 \text{ Hz}$, 3H, CH_3), 1.97-2.12 (m, 1H, CH_2), 2.25 (s, 3H, CH_3), 2.30-2.39 (m, 1H, CH_2), 2.43 (s, 3H, CH_3), 3.25-3.31 (m, 1H, S-CHH), 3.61 (d, $J = 13.0 \text{ Hz}$, 1H, S-CHH), 4.02 (d, $J = 10.6 \text{ Hz}$, 1H, CH), 4.13 (d, $J = 11.5 \text{ Hz}$, 1H, CH), 4.40 (bs, 1H, CH), 5.00 (d, $J = 10.6 \text{ Hz}$, 1H, CH), 5.62 (s, 1H, =CHH), 5.72-5.83 (m, 2H, $2 \times \text{CH}$), 5.96 (d, $J = 8.8 \text{ Hz}$, 1H, CH), 6.29

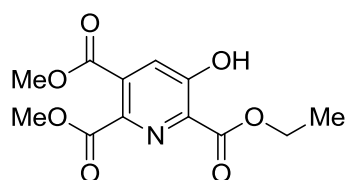
(q, $J = 6.8$ Hz, 1H, =CH(CH)₃), 6.54 (s, 1H, =CHH), 7.06-7.10 (m, 3H, 3 × CH), 7.38 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H, CH), 7.49 (d, $J = 10.1$ Hz, 1H, NH), 7.63 (s, 1H, CH), 7.65 (s, 1H, CH), 7.75 - 7.80 (m, 2H, CH, NH), 7.90-7.98 (m, 3H, 3 × CH), 8.13 (s, 1H, CH), 8.16 (s, 1H, CH), 8.45 (s, 1H, NH), 8.52 (s, 1H, NH), 9.78 (s, 1H, NH), 9.96 (s, 1H, Indolyl-NH). Alle HO- und einige NH-Gruppen wurden aufgrund von H/D-Austausch nicht oder mit verminderter Integrations beobachtet.

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃/MeOH-*d*₄, 9:1): $\delta = 11.9, 14.4, 17.2, 21.4, 29.1, 40.1, 45.5, 49.9, 56.9, 66.5, 66.9, 67.2, 140.7, 115.2, 118.8, 122.0, 123.7, 124.2, 125.1, 125.5, 125.7, 126.0, 127.2, 128.0, 128.1, 128.4, 128.7, 129.2, 129.5, 130.2, 130.3, 132.0, 133.6, 135.2, 137.3, 137.4, 141.3, 142.6, 146.0, 147.7, 149.5, 149.8, 150.3, 151.2, 153.8, 159.36, 159.43, 160.4, 160.6, 161.0, 163.3, 164.3, 165.99, 166.04, 166.3, 166.6, 169.4, 170.6, 173.3, 180.4$. C(O)S nicht beobachtet.

HRMS (ESI): m/z [M + H]⁺ ber. für C₅₈H₅₀N₁₃O₁₄S₇: 1376.1640; gef.: 1376.1636.

8.6 Nachbargruppen-assistierte Umsetzungen

5,6-Bis(methoxycarbonyl)-3-hydroxypicolinsäureethylester (196)



Der Triester **97**^[37] (14 mg, 52.0 μ mol) wurde nach **AV3** mit EtOH umgesetzt. Es wurden 14 mg (52.0 μ mol, quant.) des Ethylesters **196** als farbloses Glas erhalten.

DC: $R_f = 0.56$ (Heptan/EtOAc, 1:1).

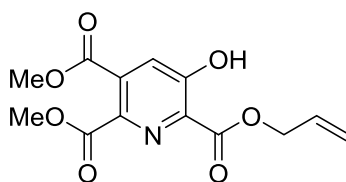
IR: $\tilde{\nu} = 1118$ (w), 1203 (m), 1319 (m), 1427 (m), 1681 (s), 1735 (s) cm⁻¹.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 1.48$ (t, $J = 7.2$ Hz, 3H, CH₃), 3.94 (s, 3H, CH₃), 3.96 (s, 3H, CH₃), 4.55 (q, $J = 7.0$ Hz, 2H, CH₂), 7.66 (s, 1H, Pyridyl-CH), 11.15 (s, 1H, OH).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): $\delta = 14.1, 53.1, 53.2, 63.4, 126.9, 130.8, 133.7, 139.9, 159.5, 165.0, 165.4, 168.6$.

HRMS (ESI): m/z $[M+H]^+$ für $C_{12}H_{14}NO_7$ ber.: 284.0764, gef.: 284.0765.

5,6-Bis(methoxycarbonyl)-3-hydroxypicolinsäureallylester (197)

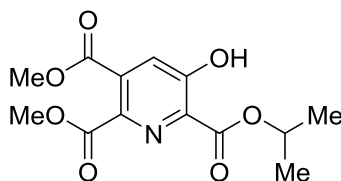


Der Triester **97**^[37] (14 mg, 52.0 μ mol) wurde nach **AV3** mit Allylalkohol umgesetzt. Es wurden 15 mg (50.9 μ mol, 78%) des Allylesters **197** als farbloser Feststoff erhalten.

DC: R_f = 0.40 (Heptan/EtOAc, 2:1).

Alle relevanten analytischen Daten stimmen mit den veröffentlichten Werten überein.^[37]

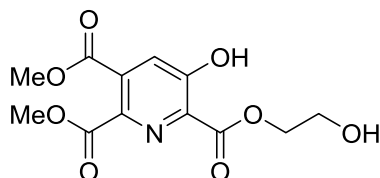
5,6-Bis(methoxycarbonyl)-3-hydroxypicolinsäure-2-propylester (198)



Der Triester **97**^[37] (14 mg, 52.0 μ mol) wurde nach **AV3** mit 2-Propanol umgesetzt. Es wurden 14.7 mg (49.4 μ mol, 95%) des 2-Propylesters **198** als farbloser Feststoff erhalten.

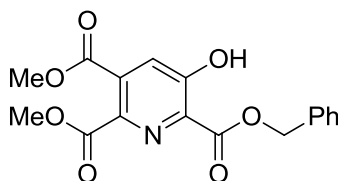
Alle relevanten analytischen Daten stimmen mit den veröffentlichten Werten überein.^[37]

5,6-Bis(methoxycarbonyl)-3-hydroxypicolinsäure-2'-hydroxyethylester (199)



Der Triester **97**^[37] (14 mg, 52.0 μ mol) wurde nach **AV3** mit Glycol umgesetzt. Es wurden 13 mg (43.7 μ mol, 84%) des Glycolmonoesters **199** als farbloses Glas erhalten.

Alle relevanten analytischen Daten stimmen mit den veröffentlichten Werten überein.^[37]

5,6-Bis(methoxycarbonyl)-3-hydroxypicolinsäurebenzylester (200)

Der Triester **97**^[37] (14 mg, 52.0 μmol) wurde nach **AV3** mit BnOH umgesetzt. Es wurden 14 mg (40.4 μmol , 78%) des Benzylesters **200** als farbloser Feststoff erhalten.

Schmelzpunkt: 109 °C.

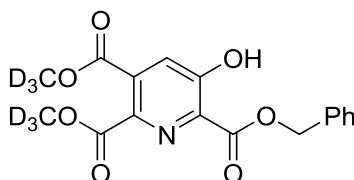
DC: R_f = 0.60 (Heptan/EtOAc, 1:1).

IR: $\tilde{\nu}$ = 1118 (w), 1203 (m), 1311 (m), 1427 (m), 1681 (s), 1735 (s) cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 3.94 (s, 3H, CH_3), 3.95 (s, 3H, CH_3), 5.52 (s, 2H, CH_2), 7.35-7.41 (m, 3H, $3 \times \text{CH}$), 7.48-7.51 (m, 2H, $2 \times \text{CH}$), 7.67 (s, 1H, Pyridyl-CH), 11.01 (s, 1H, OH).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ = 53.1, 53.2, 68.4, 127.0, 128.7, 128.8, 130.8, 133.5, 134.5, 140.3, 159.4, 165.15, 165.24, 168.4.

HRMS (ESI): m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$ für $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{NO}_7$ ber.: 346.0927, gef.: 346.0925.

5,6-Bis(trideuteromethoxycarbonyl)-3-hydroxypicolinsäurebenzylester (201)

Der Triester **97-d₆**^[241] (15 mg, 54.5 μmol) wurde nach **AV3** mit BnOH umgesetzt. Es wurden 16 mg (45.8 μmol , 84%) des Benzylesters **201** als farbloser Feststoff erhalten.

Schmelzpunkt: 109.5 °C.

DC: R_f = 0.60 (Heptan/EtOAc, 1:1);

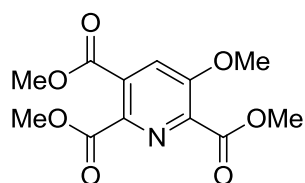
IR: $\tilde{\nu}$ = 694 (s), 748 (s), 1118 (s), 1419 (m), 1566 (m), 1681 (s), 1728 (s) cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, CDCl_3): δ = 5.52 (s, 2H, CH_2), 7.32-7.51 (m, 5H, $5 \times \text{CH}$), 7.67 (s, 1H, Pyridyl-CH), 11.00 (s, 1H, OH).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ = 52.0-52.9 (m, $2 \times \text{CD}_3$), 68.4, 127.0, 128.7, 128.8, 130.8, 133.5, 134.5, 140.3, 159.4, 165.2, 165.3, 168.4.

HRMS (ESI): m/z $[\text{M} + \text{Na}]^+$ für $\text{C}_{17}\text{H}_9\text{D}_6\text{NNaO}_7$ ber.: 374.1123, gef.: 374.1120.

5,6-Bis(methoxycarbonyl)-3-methoxy-picolinsäuremethylester (98)^[241]



Zu einer Lösung des Phenols **97**^[37] (50 mg, 0.19 mmol) in wasserfreiem DMF (0.5 mL), wurden K_2CO_3 (39 mg, 0.28 mmol) und Methyljodid (17 μL , 0.28 mmol) zugegeben. Die Mischung wurde 19 h lang bei RT gerührt, dann mit CH_2Cl_2 (10 mL) verdünnt, filtriert und am Rotationsverdampfer eingeeengt. Reinigung des Rückstands durch Säulenchromatographie (SiO_2 , 15 g, Petrolether/EtOAc, 2:1) lieferte 52 mg (0.18 mmol, 99%) des Methylethers **98** als farbloses Glas.

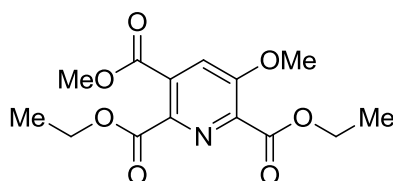
DC: R_f = 0.33 (EtOAc/Heptan, 2:1).

IR: $\tilde{\nu}$ = 1118 (m), 1226 (m), 1327 (m), 1442 (w), 1782 (s) cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (250MHz, CDCl_3): δ = 3.91-3.93 (m, 9H, $3 \times \text{CH}_3$), 3.96 (s, 3H, CH_3), 7.61 (s, 1H, CH).

$^{13}\text{C-NMR}$ (63 MHz, CDCl_3): δ = 52.9, 53.0, 53.2, 56.5, 119.8, 131.3, 139.9, 140.7, 163.9, 165.1, 165.6.

HRMS (ESI): m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$ für $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{NO}_7\text{Na}$ ber.: 306.0590, gef.: 306.0587.

6-(Ethoxycarbonyl)-5-(methoxycarbonyl)-3-methoxypicolinsäureethylester (203)

Eine Lösung des 3-Methoxypyridins **98** (27 mg, 95.3 μmol) in EtOH (2.5 mL) und H₂O (13 μL) wurde mit Sc(OTf)₃ (9.4 mg, 19.1 μmol) versetzt und 20 h lang bei 60 °C gerührt. Nach Abkühlen auf RT wurde mit EtOAc (25 mL) verdünnt und die organische Phase mit HCl (0.1 M), H₂O und ges. NaCl-Lsg. (je 15 ml) gewaschen. Die Lösung wurde mit Na₂SO₄ entwässert und im Vakuum eingeeengt. Es wurden 29.7 mg (95.3 μmol , quant.) des Diethylesters **203** als farbloses Glas erhalten.

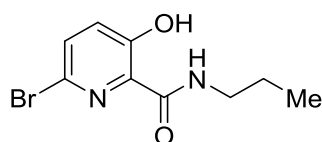
DC: $R_f = 0.35$ (Heptan/EtOAc, 2:1).

IR: $\tilde{\nu} = 1118$ (m), 1226 (m), 1327 (m), 1442 (w), 1782 (s) cm^{-1} .

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): $\delta = 1.38$ (q, $J = 7.0$ Hz, 6H, $2 \times \text{CH}_3$), 3.93 (s, 3H, CH₃), 3.97 (s, 3H, CH₃), 4.39-4.45 (m, 4H, $2 \times \text{CH}_2$), 7.63 (s, 1H, CH).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): $\delta = 14.0$, 14.1, 53.1, 56.5, 62.2, 62.3, 119.8, 130.4, 140.9, 141.6, 155.1, 163.9, 165.0, 165.6.

HRMS (ESI): m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$ für C₁₄H₁₈NO₇ ber.: 312.1078, gef.: 312.1081.

6-Brom-3-hydroxypicolinsäure-*n*-propylamid (205)

Eine Lösung von 6-Brom-3-hydroxypicolinsäuremethylester^[267] (**204**, 100 mg, 0.43 mmol) in 1,4-Dioxan (6 mL) wurde mit *n*-Propylamin (73 μL , 0.86 mmol) und 18 h lang bei RT gerührt. Das Gemisch wurde im Vakuum eingeeengt, der Rückstand in pH 3 Puffer (15 mL) aufgenommen und mit EtOAc (3×10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden mit ges. NaCl-Lsg. (10 mL) gewaschen und mit Na₂SO₄ getrocknet. Die Lösungsmittel wurden im Vakuum entfernt und der Rückstand durch Säulenchromatographie

(SiO₂, 40 g, Petrolether/EtOAc, 4:1) gereinigt. Es wurden 76 mg (0.29 mmol, 68%) des Amids **205** als farbloser Feststoff erhalten.

Schmelzpunkt: 77 °C.

DC: R_f = 0.86 (Heptan/EtOAc, 2:1).

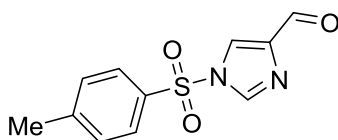
IR: $\tilde{\nu}$ = 623 (s), 817 (s), 1210 (s), 1433 (s), 1528 (m), 1577 (m), 1642 (M9), 2873 (w), 2932 (w), 2967 (m), 3291 (m) cm⁻¹.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 0.99 (t, J = 7.4 Hz, 3H, CH₃), 1.67 (sxt, J = 7.3 Hz, 2H, CH₂), 3.40 (m, 2H, CH₂), 7.20 (d, J = 8.8 Hz, 1H, CH), 7.45 (d, J = 8.7 Hz, 1H, CH), 7.79 (bs, 1H, NH), 12.30 (s, 1H, OH).

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 11.4, 22.7, 40.8, 128.7, 129.4, 131.8, 132.9, 157.4, 167.6.

HRMS (ESI): m/z [M + H]⁺ für C₉H₁₂BrN₂O₂ ber.: 259.0077, gef.: 259.0076.

1-Tosyl-1*H*-imidazol-4-carbaldehyd (**207**)



Zu einer Lösung von 1*H*-Imidazol-4-carbaldehyd (**206**, 3 g, 31 mmol) in wasserfreiem 1,4-Dioxan (93 mL) und wasserfreiem THF (37 mL) wurden nacheinander Tosylchlorid (7.14 g, 37.5 mmol) und Et₃N (5.2 mL, 37.5 mmol) zu gegeben und das Gemisch 18 h lang bei RT gerührt. Die Reaktionsmischung wurde mit pH 7 Puffer (100 ml) versetzt und mit CH₂Cl₂ (3 × 100 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden mit ges. NaCl-Lsg. (50 mL) gewaschen und mit Na₂SO₄ entwässert. Die Lösungsmittel wurden im Vakuum entfernt und der Rückstand durch Säulenchromatographie gereinigt (SiO₂, 400 g, Petrolether/ EtOAc, 2:3). Es wurden 7.45 g (29.8 mmol, 96%) des Sulfonamids **207** als farbloser Feststoff erhalten.

Schmelzpunkt: 96 °C.

DC: R_f = 0.41 (Heptan/EtOAc, 1:1).

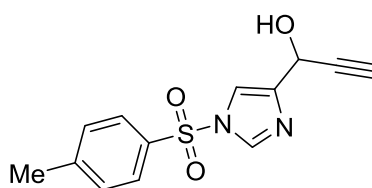
IR: $\tilde{\nu}$ = 1697 (s), 1535 (w), 1381 (m), 1165 (s), 1072 (s), 764 (s), 679 (s) cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, CDCl_3): δ = 2.45 (s, 1H, CH_3), 7.39 (d, J = 8.0 Hz, 2H, $2 \times \text{CH}$), 7.87 (d, J = 8.3 Hz, 2H, $2 \times \text{CH}$), 7.91 (s, 1H, CH), 8.04 (s, 1H, CH), 9.87 (s, 1H, $\text{O}=\text{CH}$).

$^{13}\text{C-NMR}$ (63 MHz, CDCl_3): δ = 21.8, 121.7, 127.7, 130.8, 133.8, 137.2, 142.9, 147.4, 185.6.

HRMS (ESI): m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$ für $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$ ber.: 251.0485, gef: 251.0487.

1-(1-Tosyl-1*H*-imidazol-4-yl)prop-2-yn-1-ol (**208**)



Ethynylmagnesiumbromid (0.5 N in THF, 6 mL, 13 mmol) wurde bei $-20\text{ }^\circ\text{C}$ tropfenweise zu einer Lösung des Aldehyds **207** (1 g, 4 mmol) in wasserfreiem THF (10 mL) gegeben. Nach vollständiger Zugabe wurde das Gemisch auf RT erwärmt und weitere 18 h lang gerührt. Das Gemisch wurde mit ges. NH_4Cl -Lsg. (25 mL) und Et_2O (75 mL) verdünnt und die Phasen getrennt. Die org. Phase wurde mit H_2O (25 mL) und ges. NaCl -Lsg (25 mL) gewaschen, anschließend mit Na_2SO_4 entwässert und im Vakuum eingeeengt. Reinigung des Rückstands durch Säulenchromatographie (SiO_2 , 200 g, Petroleter/ EtOAc , 1:1) ergab 0.93 g (3.4 mmol, 84%) des Propargylalkohols **208** als farblosen Feststoff.

Schmelzpunkt: $113.5\text{ }^\circ\text{C}$.

DC: R_f = 0.19 (Heptan/ EtOAc , 1:1).

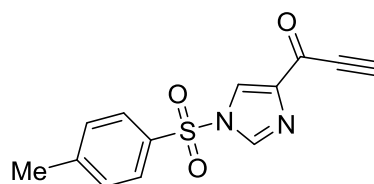
IR: $\tilde{\nu}$ = 3113 (w), 1377 (m), 1173 (m), 1076 (s), 1003 (w), 818 (w) cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, CDCl_3): δ = 2.42 (s, 3H, CH_3), 2.55 (d, J = 1.9 Hz, 1H, $(\text{HO})\text{CH}$), 5.02 (bs, 1H, OH), 5.42 (s, 1H, CH) 7.34 (d, J = 8.3 Hz, 2H, $2 \times \text{CH}$), 7.37 (s, 1H, CH), 7.81 (d, J = 8.3 Hz, 2H, $2 \times \text{CH}$), 7.98 (s, 1H, CH).

$^{13}\text{C-NMR}$ (63 MHz, CDCl_3): δ = 21.6, 57.7, 73.6, 76.5, 81.9, 114.6, 127.5, 130.5, 134.4, 136.9, 144.1, 146.6.

HRMS (ESI): m/z $[M + H]^+$ für $C_{13}H_{13}N_2O_3S$ ber.: 277.0641, gef.: 277.0642.

1-(1-Tosyl-1*H*-imidazol-4-yl)prop-2-yn-1-on (209)



Zu einer Mischung aus Propargylalkohol **208** (500 mg, 1.8 mmol) und $NaHCO_3$ (760 mg, 9.1 mmol) in wasserfreiem CH_2Cl_2 (15 mL) wurde portionsweise Dess-Martin-Periodinan^[312] (844 mg, 2 mmol) gegeben. Nach vollständiger Zugabe wurde das Gemisch 1.5 h lang bei RT gerührt, mit CH_2Cl_2 (50 mL) verdünnt und mit einer 1:1 Mischung aus ges. $Na_2S_2O_3$ -Lsg. und ges. $NaHCO_3$ -Lsg. (3×50 mL) gewaschen. Die organische Phase wurde mit Na_2SO_4 entwässert und im Vakuum eingeeengt. Reinigung des Rohprodukt durch Säulenchromatographie (SiO_2 , 100 g, Petrolether/EtOAc, 2:1 \rightarrow 1:1) lieferte 450 mg (1.64 mmol, 91%) des Alkynylketons **209** als leicht gelben Feststoff, der sich an Licht und Luft rasch zersetzte.

Schmelzpunkt: 150-153 °C (Zers.).

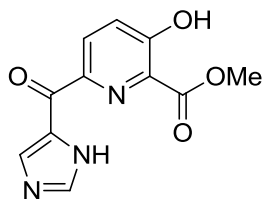
DC: R_f = 0.43 (Heptan/EtOAc, 1:1).

IR: $\tilde{\nu}$ = 3190 (w), 2095 (m), 1643 (m), 1373 (m), 1258 (m), 1107 (s), 926 (m), 675 (s) cm^{-1} .

1H -NMR (250 MHz, $CDCl_3$): δ = 2.45 (s, 3H, CH_3), 3.40 (s, 1H, CH), 7.40 (d, J = 8.3 Hz, 2H, $2 \times$ CH), 7.87 (d, J = 8.5 Hz, 2H, $2 \times$ CH), 8.01 (s, 1H, CH), 8.02 (s, 1H, CH).

^{13}C -NMR (63 MHz, $CDCl_3$): δ = 21.8, 80.2, 80.4, 123.7, 127.7, 130.8, 133.7, 137.2, 142.8, 147.5, 169.8.

HRMS (ESI): m/z $[M + H]^+$ für $C_{13}H_{11}N_2O_3S$ ber.: 275.0485, gef.: 275.0483.

3-Hydroxy-6-(1*H*-imidazol-4/5-carbonyl)picolinsäuremethylester (210)

Das Alkynylketon **209** (2.5 g, 9.1 mmol) wurde zusammen mit dem 1-Azabutadien **65**^[37] (12.3 g, 31.9 mmol) in wasserfreiem Mesitylen (15 mL) 15 h lang in einem auf 115 °C erhitzten Ölbad gerührt. Nach Abkühlen auf RT wurde die Reaktionsmischung mit EtOAc (50 mL) verdünnt, der ausgefallene Feststoff abfiltriert und mit Et₂O (2 × 25 mL) gewaschen. Nach Trocknen im Vakuum wurden 1.1 g (4.6 mmol, 50%) des 3-Hydroxypyridins **210** als leicht brauner Feststoff erhalten.

Schmelzpunkt: 230 °C (Zers.).

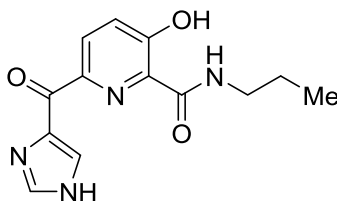
DC: $R_f = 0.1$ (CHCl₃/MeOH/HCOOH, 90:10:1).

IR: $\tilde{\nu} = 3147$ (w), 633 (s), 2361 (w), 1682 (s), 1450 (w), 1304 (s), 856 (w), 725 (m) cm⁻¹.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, 343 K): $\delta = 3.99$ (s, 3H, CH₃), 7.59 (d, $J = 8.68$ Hz, 1H, CH), 7.90 (s, 1H, CH), 8.13 (s, 1H, NH), 8.18 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H, CH), 8.51 (s, 1H, CH), 11.85 (bs, 1H, OH).

¹³C-NMR (100.6 MHz, DMSO-*d*₆, 343 K): $\delta = 52.2, 125.9, 127.7, 132.0, 135.4, 138.6, 144.7, 157.4, 162.0, 166.3, 179.2$.

HRMS (ESI): m/z [M + H]⁺ für C₁₁H₁₀N₃O₄ ber.: 248.0666, gef.: 248.0666.

3-Hydroxy-6-(1'*H*-Imidazol-4'-carbonyl)picolinsäure-*n*-propylamid (211)

Der Methylester **210** (50 mg, 20.2 μmol) wurde analog zum Vorgehen für das Amid **212** umgesetzt. Säulenchromatographie (SiO_2 , 10 g, $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}/\text{HCOOH}$, 90:10:1) ergab 40 mg (14.6 μmol , 72%) des Amids **211** als rot-braunes Harz.

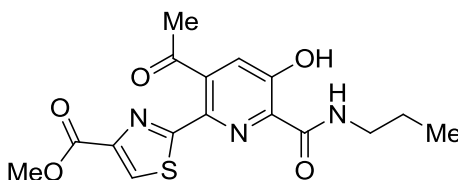
DC: $R_f = 0.18$ ($\text{CHCl}_3/\text{MeOH}/\text{HCOOH}$, 90:10:1).

IR: $\tilde{\nu} = 648$ (s), 848 (m), 1111 (m), 1203 (m), 1350 (s), 1543 (s), 1620 (s), 2960 (w), 2932 (w), 2962 (w) cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{AcOH-}d_4$): $\delta = 1.38$ (t, $J = 6.9$ Hz, 3H, CH_2CH_3), 2.08 (bs, 2H, CH_2CH_3), 3.86 (bs, 2H, CH_2CH_2), 7.94 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H, CH), 8.66 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H, CH), 8.94 (bs, 1H, CH), 9.20 (bs, 1H, CH).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, $\text{AcOH-}d_4$): $\delta = 11.6$, 23.4, 41.9, 128.1, 130.4, 131.3, 132.1, 138.8, 144.0, 162.3, 169.2, 180.4, 181.24.

HRMS (ESI): m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$ ber. für $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{N}_4\text{O}_3$: 275.1144, gef.: 275.1154.

5-Acetyl-6-(4-(methoxycarbonyl)-thiazol-2-yl)-3-hydroxypicolinsäure-*n*-propylamid (212)

Eine Lösung des Methylesters **66**^[37] (500 mg, 2.38 mmol) in wasserfreiem 1,4-Dioxan (30 mL) wurde mit *n*-Propylamin (390 μL , 4.76 mmol) versetzt und 5.5 h lang bei 60 °C gerührt. Nach Zugabe von pH 3 Puffer (75 mL) wurde mit EtOAc (3 \times 50 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Extrakte mit ges. NaCl-Lsg. gewaschen und mit Na_2SO_4 entwässert. Die Lösungsmittel wurden im Vakuum entfernt und der Rückstand durch

8.7 Synthese von 3-Hydroxypicolinsäurederivaten

Säulenchromatographie (SiO₂, 40 g, CH₂Cl₂/Petrolether/Aceton, 4:4:1) gereinigt. Es wurden 631 mg (1.74 mmol, 73%) des Amids **212** als farbloser Feststoff erhalten.

Schmelzpunkt: 161-163 °C.

DC: R_f = 0.37 (CH₂Cl₂/Heptan/Aceton, 4:4:1);

IR: $\tilde{\nu}$ = 632 (m), 756 (m), 1234 (s), 1643 (m), 1728 (s), 2877 (w), 2939 (w), 2960 (w), 3110 (w), 3363 (w) cm⁻¹.

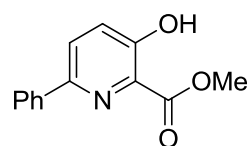
¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 1.04 (t, J = 7.4 Hz, 3H, CH₂CH₃), 1.71 (sext, J = 7.3 Hz, 2H, CH₂CH₃), 2.63 (s, 3H, C(O)CH₃), 3.47 (q, J = 6.7 Hz, 2H, CH₂CH₂), 3.93 (s, 3H, CH₃), 7.23 (s, 1H, CH), 7.85 (bs, 1H, NH), 8.20 (s, 1H, S-CH), 12.64 (s, 1H, OH).

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 11.3, 22.7, 30.9, 40.9, 52.4, 124.4, 28.7, 131.0, 136.1, 141.6, 147.7, 158.6, 161.5, 166.3, 167.3, 201.2.

HRMS (ESI): m/z [M + Na]⁺ für C₁₆H₁₇N₃O₅SNa ber.: 386.0781, gef.: 386.0785.

8.7 Synthese von 3-Hydroxypicolinsäurederivaten

3-Hydroxy-6-phenylpicolinsäuremethylester (**216a**)



Phenylboronsäurepinakolester (55 mg, 0.28 mmol) wurde nach **AV1** umgesetzt. Es wurden 40 mg (17.5 μ mol, 81%) des Produkts **216a** als farbloser Feststoff erhalten.

Schmelzpunkt: 107 °C.

DC: R_f = 0.70 (Heptan/EtOAc, 2:1).

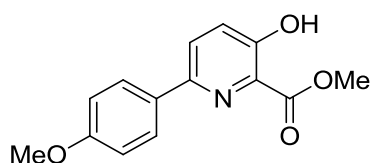
IR: $\tilde{\nu}$ = 686 (s), 1103 (m), 1203 (s), 1288 (m), 1458 (s), 1674 (m), 2954 (w) cm⁻¹.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 4.07 (s, 3H, CH₃), 7.43 (m, 4H, Ph), 7.86 (d, J = 8.8 Hz, 1H, CH), 7.95 (m, 2H, 2 \times CH), 10.71 (s, 1H, OH).

^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 53.1, 126.6, 126.9, 128.7, 128.8, 129.4, 138.3, 149.5, 157.8, 170.2$.

HRMS (ESI): m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$ für $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{NO}_3$ ber.: 230.0812, gef.: 230.0812.

3-Hydroxy-6-(4-methoxyphenyl)picolinsäuremethylester (**216b**)



p-Anisylboronsäure (42 mg, 0.28 mmol) wurde nach **AV1** umgesetzt. Es wurden 48.5 mg (0.18 mmol, 87%) des Produkts **216b** als leicht gelber Feststoff erhalten.

Schmelzpunkt: 81 °C.

DC: $R_f = 0.30$ (Heptan/EtOAc, 4:1).

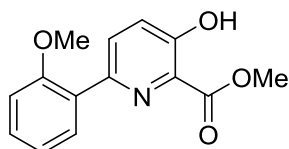
IR: $\tilde{\nu} = 748$ (s), 852 (m), 1026 (m), 1172 (s), 1450 (s), 2954 (w) cm^{-1} .

^1H -NMR (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 3.85$ (s, 3H, CH_3), 4.06 (s, 3H, CH_3), 6.98 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H, 2 \times CH), 7.41 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H, CH), 7.80 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H, CH), 7.89 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H, 2 \times CH), 10.65 (s, 1H, OH).

^{13}C -NMR (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 53.0, 55.3, 114.2, 126.3, 127.0, 127.9, 129.1, 131.0, 149.3, 157.4, 160.3, 170.2$.

HRMS (ESI): m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$ für $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{NO}_4$ ber.: 260.0917, gef.: 260.0918.

3-Hydroxy-6-(2-methoxyphenyl)picolinsäuremethylester (**216c**)



o-Anisylboronsäurepinakolester (57 mg, 0.28 mmol) wurde nach **AV1** umgesetzt. Es wurden 29 mg (0.17 mmol, 52%) des Produkts **216c** als leicht gelber Feststoff erhalten.

Schmelzpunkt: 85 °C.

DC: R_f = 0.32 (Heptan/EtOAc, 4:1).

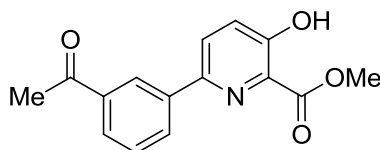
IR: $\tilde{\nu}$ = 714 (m), 733 (m), 1026 (w), 1099 (m), 1203 (s), 1442 (s), 1674 (m), 2341 (w), 2360 (w), 2954 (w) cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 3.83 (s, 3H, CH_3), 4.03 (s, 3H, CH_3), 6.96 (d, J = 8.2 Hz, 1H, CH), 7.07 (dt, J = 7.5, 0.9 Hz, 1H, CH), 7.32-7.38 (m, 2H, 2 \times CH), 7.74 (dd, J = 7.6, 1.8 Hz, 1H, CH), 7.95 (d, J = 8.8 Hz, 1H, CH), 10.71 (s, 1H, OH).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ = 53.0, 55.5, 111.3, 121.2, 125.6, 128.1, 129.2, 129.9, 131.0, 131.6, 148.3, 156.9, 157.5, 170.2.

HRMS (ESI): m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$ für $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{NO}_4$ ber.: 260.0917, gef.: 260.0920.

6-(3-Acetylphenyl)-3-hydroxypicolinsäuremethylester (**216d**)



3-Acetylphenylboronsäure (46 mg, 0.28 mmol) wurde nach **AV1** umgesetzt. Es wurden 31.5 mg (0.12 mmol, 54%) des Produkts **216d** als farbloser Feststoff erhalten.

Schmelzpunkt: 160 °C.

DC: R_f = 0.20 (Heptan/EtOAc, 4:1).

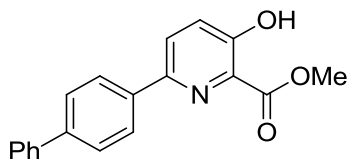
IR: $\tilde{\nu}$ = 687 (m), 802 (w), 1103 (w), 1203 (s), 1298 (m), 1450 (s), 1674 (s), 1735 (w), 2982 (w) cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 2.68 (s, 3H, CH_3), 4.08 (s, 3H, CH_3), 7.49 (d, J = 8.8 Hz, 1H, CH), 7.57 (t, J = 7.7 Hz, 1H, CH), 7.93 (d, J = 8.8 Hz, 1H, CH), 7.98 (d, J = 7.5 Hz, 1H, CH), 8.18 (d, J = 7.7 Hz, 1H, CH), 8.50 (s, 1H, CH), 10.76 (s, 1H, OH).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): δ = 26.8, 53.1, 126.3, 127.0, 127.2, 128.6, 129.2, 129.6, 131.2, 137.7, 138.9, 148.4, 158.2, 170.0, 197.9.

HRMS (ESI): m/z $[M + H]^+$ für $C_{15}H_{14}NO_4$ ber.: 272.0917, gef.: 272.0918.

6-([1,1'-Biphenyl]-4-yl)-3-hydroxypicolinsäuremethylester (216e)



4-Biphenylboronsäure (55 mg, 0.28 mmol) wurde nach **AV1** umgesetzt. Es wurden 38.5 mg (0.12 mmol, 59%) des Produkts **216e** als farbloser Feststoff erhalten.

Schmelzpunkt: 182 °C.

DC: R_f = 0.42 (Heptan/EtOAc, 4:1).

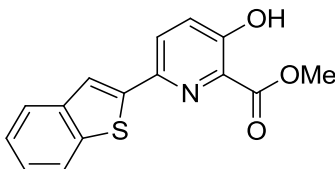
IR: $\tilde{\nu}$ = 740 (m), 1103 (w), 1203 (s), 1365 (m), 1450 (m), 1666 (w), 1743 (s), 2237 (w), 3016 (w) cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 4.09 (s, 3H, CH_3), 7.35-7.49 (m, 4H, $4 \times \text{CH}$), 7.64-7.72 (m, 4H, $4 \times \text{CH}$), 7.91 (d, J = 8.8 Hz, 1H, CH), 8.03 (d, J = 8.3 Hz, 2H, $2 \times \text{CH}$), 10.74 (s, 1H, OH).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): δ = 53.1, 126.8, 126.96, 127.04, 127.5, 128.8, 129.4, 137.2, 140.5, 141.5, 149.1, 157.8, 170.2.

HRMS (ESI): m/z $[M + H]^+$ für $C_{19}H_{16}NO_3$ ber.: 306.1125, gef.: 306.1129.

6-(Benzo[*b*]thiophen-2-yl)-3-hydroxypicolinsäuremethylester (216f)



2-Benzothiophenylboronsäure (50 mg, 0.28 mmol) wurde nach **AV1** umgesetzt. Es wurden 53 mg (0.12 mmol, 87%) des Produkts **216f** als farbloser Feststoff erhalten.

Schmelzpunkt: 179.5 °C.

DC: $R_f = 0.67$ (Heptan/EtOAc, 2:1).

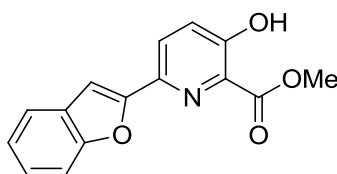
IR: $\tilde{\nu} = 725$ (s), 817 (m), 1099 (m), 1211 (s), 1288 (w), 1450 (m), 1666 (m) cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 4.08$ (s, 3H, CH_3), 7.31-7.38 (m, 2H, $2 \times \text{CH}$), 7.40 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H, CH), 7.71 (s, 1H, CH), 7.76-7.79 (m, 1H, CH), 7.84 (d, $J = 3.9$ Hz, 1H, CH), 7.88 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H, CH), 10.80 (s, 1H, OH).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 53.2, 120.6, 122.4, 124.0, 124.5, 124.9, 125.9, 126.9, 129.2, 140.4, 140.5, 143.6, 144.7, 158.1, 169.8$.

HRMS (ESI): m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$ für $\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{NO}_3\text{S}$ ber.: 286.0532, gef.: 286.0534.

6-(Benzofuran-2-yl)-3-hydroxypicolinsäuremethylester (**216g**)



2-Benzofuranylboronsäure (45 mg, 0.28 mmol) wurde nach **AV1** umgesetzt. Es wurden 47.5 mg (0.18 mmol, 82%) des Produkts **216g** als farbloser Feststoff erhalten.

Schmelzpunkt: 160 °C.

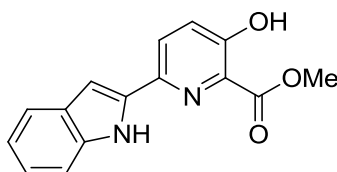
DC: $R_f = 0.65$ (Heptan/EtOAc, 2:1).

IR: $\tilde{\nu} = 740$ (s), 1095 (m), 1165 (m), 1296 (m), 1361 (w), 1446 (s), 1681 (m), 1739 (m), 2322 (w), 3174 (w) cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 4.10$ (s, 3H, CH_3), 7.23-7.33 (m, 2H, $2 \times \text{CH}$), 7.36 (s, 1H, CH), 7.48 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H, CH), 7.56 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H, CH), 7.63 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H, CH), 8.03 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H, CH), 10.82 (s, 1H, OH).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 53.2, 104.2, 111.6, 121.5, 123.2, 125.1, 126.3, 127.0, 128.8, 129.7, 141.5, 154.0, 155.2, 158.2, 169.8$.

HRMS (ESI): m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$ für $\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{NO}_4$ ber.: 270.0761, gef.: 270.0764.

3-Hydroxy-6-(1*H*-indol-2-yl)picolinsäuremethylester (216h)

Indol-2-boronsäurepinakolester^[313] (68 mg, 0.28 mmol) wurde nach **AV1** umgesetzt. Es wurden 27.5 mg (0.10 mmol, 48%) des Produkts **216h** als leicht braunen Feststoff erhalten.

Schmelzpunkt: 142.5 °C.

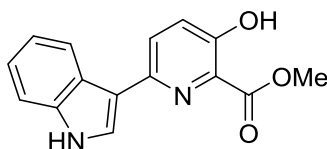
DC: R_f = 0.31 (Heptan/EtOAc, 4:1).

IR: $\tilde{\nu}$ = 732 (m), 794 (m), 1095 (m), 1211 (m), 1288 (m), 1365 (s), 1435 (s), 1658 (s), 3402 (w) cm^{-1} .

¹H-NMR (250 MHz, CDCl_3): δ = 4.07 (s, 3H, CH_3), 6.91 (d, J = 1.1 Hz, 1H, CH), 7.09-7.26 (m, 2H, 2 \times CH), 7.40 (d, J = 8.8 Hz, 2H, 2 \times CH), 7.64 (d, J = 7.9 Hz, 1H, CH), 7.88 (d, J = 8.8 Hz, 1H, CH), 9.42 (bs, 1H, NH), 10.72 (s, 1H, OH).

¹³C-NMR (63 MHz, CDCl_3): δ = 52.9, 100.3, 111.3, 120.2, 121.1, 123.2, 126.4, 127.1, 128.6, 129.1, 135.8, 136.6, 142.7, 157.9, 169.9.

HRMS (ESI): m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$ für $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{N}_2\text{O}_3$ ber.: 269.0921, gef.: 269.0921.

3-Hydroxy-6-(1*H*-indol-3-yl)picolinsäuremethylester (216i)

Indol-3-boronsäurepinakolester^[314] (68 mg, 0.28 mmol) wurde nach **AV1** umgesetzt. Es wurden 30 mg (0.11 mmol, 52%) des Produkts **216i** als beiger Feststoff erhalten.

Schmelzpunkt: 183.5 °C.

DC: R_f = 0.27 (Heptan/EtOAc, 2:1).

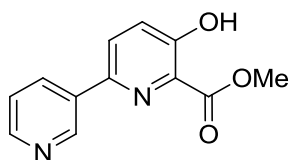
IR: $\tilde{\nu}$ = 748 (m), 1095 (w), 1203 (w), 1458 (s), 1543 (m), 1658 (s), 1975 (w) cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ = 4.00 (s, 3H, CH_3), 7.09-7.19 (m, 2H, $2 \times \text{CH}$), 7.42-7.46 (m, 2H, $2 \times \text{CH}$), 7.99-8.05 (m, 2H, $2 \times \text{CH}$), 8.60 (d, J = 7.9 Hz, 1H, CH), 10.31 (s, 1H, OH), 11.42 (bs, 1H, NH).

$^{13}\text{C-NMR}$ (63 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ = 52.6, 111.6, 114.5, 119.9, 121.8, 121.9, 125.2, 125.5, 126.4, 130.3, 136.9, 147.3, 153.6, 168.6.

HRMS (ESI): m/z $[\text{M} + \text{Na}]^+$ für $\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{NaO}_3$ ber.: 291.0746, gef.: 291.0743.

3-Hydroxy-6-(3'-pyridyl)picolinsäuremethylester (**216j**)



Pyridin-3-boronsäure (34 mg, 0.28 mmol) wurde nach **AV1** umgesetzt. Es wurden 24 mg (0.10 mmol, 48%) des Produkts **216j** als farbloser Feststoff erhalten.

Schmelzpunkt: 138.5 $^{\circ}\text{C}$.

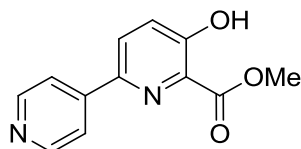
DC: R_f = 0.50 (CH_2Cl_2 /Heptan/Aceton, 1:1:1).

IR: $\tilde{\nu}$ = 702 (s), 810 (m), 1103 (m), 1207 (s), 1662 (s), 1739 (m), 2322 (w), 2357 (w) cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 4.06 (s, 3H, CH_3), 7.38 (dd, J = 8.0, 4.8 Hz, 1H, CH), 7.47 (d, J = 8.8 Hz, 1H, CH), 7.86 (d, J = 8.8 Hz, 1H, CH), 8.25 (d, J = 7.9 Hz, 1H, CH), 8.62 (d, J = 4.6 Hz, 1H, CH), 9.13 (d, J = 1.6 Hz, 1H, CH), 10.75 (s, 1H, OH).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ = 53.1, 123.6, 126.7, 127.2, 129.9, 133.9, 134.0, 146.3, 147.9, 149.7, 158.2, 169.9.

HRMS (ESI): m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$ für $\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{N}_2\text{O}_3$ ber.: 231.0764, gef.: 231.0765.

3-Hydroxy-6-(4'-pyridyl)picolinsäuremethylester (216k)

Pyridin-4-boronsäurepinakolester (57 mg, 0.28 mmol) wurde nach **AV1** umgesetzt. Es wurden 27 mg (0.12 mmol, 55%) des Produkts **216k** als farbloser Feststoff erhalten.

Schmelzpunkt: 127.5 °C.

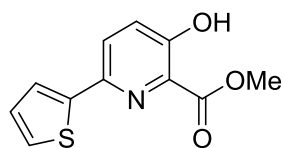
DC: $R_f = 0.55$ (CH₂Cl₂/Heptan/Aceton, 1:1:1).

IR: $\tilde{\nu} = 825$ (m), 1103 (m), 1180 (s), 1296 (m), 1458 (s), 1604 (w), 1681 (m), 3201 (b) cm⁻¹.

¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃): $\delta = 4.09$ (s, 3H, CH₃), 7.50 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H, CH), 7.86 (m, 2H, 2 × CH), 7.93 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H, CH), 8.71 (d, $J = 6.0$ Hz, 2H, 2 × CH), 10.83 (s, 1H, OH).

¹³C-NMR (63 MHz, CDCl₃): $\delta = 53.2$, 120.7, 126.8, 127.2, 130.0, 145.3, 146.3, 150.4, 158.9, 169.9.

HRMS (ESI): m/z [M + H]⁺ für C₁₂H₁₁N₂O₃ ber.: 231.0764, gef.: 231.0767.

3-Hydroxy-6-(thiophen-2-yl)picolinsäuremethylester (216l)

2-Thiophenboronsäurepinakolester (59 mg, 0.28 mmol) wurde nach **AV1** umgesetzt. Es wurden 31 mg (0.13 mmol, 61%) des Produkts **216l** als farbloser Feststoff erhalten.

Schmelzpunkt: 135 °C.

DC: $R_f = 0.44$ (Heptan/EtOAc, 4:1).

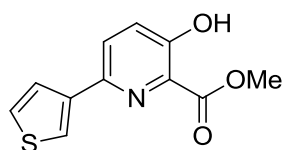
IR: $\tilde{\nu} = 694$ (s), 840 (m), 1095 (m), 1203 (s), 1296 (m), 1458 (s), 1658 (s), 3109 (w) cm⁻¹.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 4.05 (s, 3H, CH_3), 7.08 (dd, J = 5.1, 3.7 Hz, 1H, CH), 7.35-7.38 (m, 2H, 2 \times CH), 7.48 (dd, J = 3.7, 1.0 Hz, 1H, CH), 7.76 (d, J = 8.8 Hz, 1H, CH), 10.71 (s, 1H, OH).

$^{13}\text{C-NMR}$ (63 MHz, CDCl_3): δ = 53.1, 125.6, 127.0, 127.1, 127.9, 129.0, 143.6, 145.0, 157.6, 169.9.

HRMS (ESI): m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$ für $\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{NO}_3\text{S}$ ber.: 236.0376, gef.: 236.0378.

3-Hydroxy-6-(thiophen-3-yl)picolinsäuremethylester (**216m**)



3-Thiophenboronsäure (36 mg, 0.28 mmol) wurde nach **AV1** umgesetzt. Es wurden 38 mg (0.16 mmol, 75%) des Produkts **216m** als farbloser Feststoff erhalten.

Schmelzpunkt: 114.5 °C.

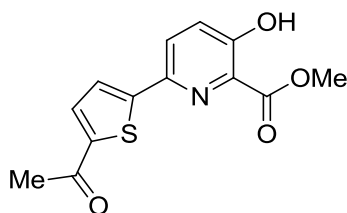
DC: R_f = 0.49 (Heptan/EtOAc, 4:1).

IR: $\tilde{\nu}$ = 732 (s), 786 (m), 1103 (m), 1180 (s), 1280 (m), 1357 (s), 1458 (s), 1666 (m), 1743 (m), 2954 (w), 3024 (w) cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, CDCl_3): δ = 4.05 (s, 3H, CH_3), 7.36-7.40 (m, 2H, 2 \times CH), 7.61-7.63 (m, 1H, CH), 7.73 (d, J = 8.8 Hz, 1H, CH), 7.75-7.79 (m, 1H, CH), 10.70 (s, 1H, OH).

$^{13}\text{C-NMR}$ (63 MHz, CDCl_3): δ = 53.0, 122.8, 126.1, 126.4, 126.8, 126.9, 129.1, 141.1, 145.9, 157.5, 170.1.

HRMS (ESI): m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$ für $\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{NO}_3\text{S}$ ber.: 236.0376, gef.: 236.0377.

6-(5-Acetylthiophen-2-yl)-3-hydroxypicolinsäuremethylester (216n)

5-Acetyl-2-thiophenboronsäure (48 mg, 0.28 mmol) wurde nach **AV1** umgesetzt. Es wurden 45 mg (0.16 mmol, 76%) des Produkts **216n** als farbloser Feststoff erhalten.

Schmelzpunkt: 197 °C.

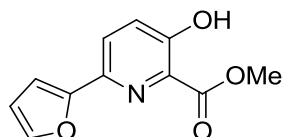
DC: $R_f = 0.42$ (Heptan/EtOAc, 2:1).

IR: $\tilde{\nu} = 632$ (m), 725 (m), 1211 (m), 1273 (s), 1435 (s), 1643 (m), 2954 (w), 3055 (w) cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 2.56$ (s, 3H, CH_3), 4.05 (s, 3H, CH_3), 7.40 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H, CH), 7.48 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H, CH), 7.65 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H, CH), 7.79 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H, CH), 10.80 (s, 1H, OH).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 26.7$, 53.2, 124.6, 125.9, 127.0, 129.5, 133.0, 143.5, 144.5, 151.1, 158.3, 169.6, 190.6.

HRMS (ESI): m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$ für $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{NO}_4\text{S}$ ber.: 278.0482, gef.: 278.0481.

6-(Furan-2-yl)-3-hydroxypicolinsäuremethylester (216o)

Furan-2-boronsäure (31 mg, 0.28 mmol) wurde nach **AV1** umgesetzt. Es wurden 40 mg (0.18 mmol, 85%) des Produkts **216o** als farbloser Feststoff erhalten.

Schmelzpunkt: 129 °C.

DC: $R_f = 0.42$ (Heptan/EtOAc, 4:1).

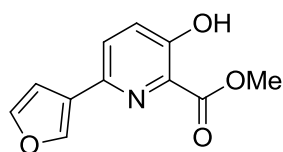
IR: $\tilde{\nu} = 702$ (s), 1087 (m), 1203 (m), 1296 (m), 1450 (s), 1674 (s), 2924 (w) cm^{-1} .

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 4.06 (s, 3H, CH₃), 6.51 (dd, J = 3.4, 1.8 Hz, 1H, CH), 6.95 (d, J = 3.4 Hz, 1H, CH), 7.41 (d, J = 8.8 Hz, 1H, CH), 7.51 (m, 1H, CH), 7.81 (d, J = 8.8 Hz, 1H, CH), 10.72 (s, 1H, OH).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 53.1, 118.0, 111.9, 125.4, 127.0, 129.1, 141.9, 143.2, 152.5, 169.9.

HRMS (ESI): m/z [M + H]⁺ für C₁₁H₁₀NO₄ ber.: 220.0604, gef.: 220.0608.

6-(Furan-3-yl)-3-hydroxypicolinsäuremethylester (216p)



Furan-3-boronsäure (31 mg, 0.28 mmol) wurde nach **AV1** umgesetzt. Es wurden 32.5 mg (0.15 mmol, 69%) des Produkts **216p** als beiger Feststoff erhalten.

Schmelzpunkt: 94.5 °C.

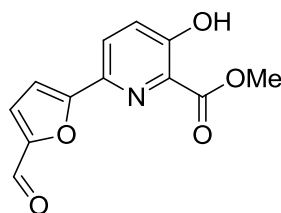
DC: R_f = 0.30 (Heptan/EtOAc, 4:1).

IR: $\tilde{\nu}$ = 702 (m), 802 (m), 1056 (m), 1157 (s), 1195 (s), 1365 (m), 1450 (s), 1666 (s) cm⁻¹.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 4.04 (s, 3H, CH₃), 6.87 (d, J = 0.9 Hz, 1H, CH), 7.36 (d, J = 8.8 Hz, 1H, CH), 7.47 (t, J = 1.8 Hz, 1H, CH), 7.57 (d, J = 8.8 Hz, 1H, CH), 7.94 (s, 1H, CH), 10.67 (s, 1H, OH).

¹³C-NMR (63 MHz, CDCl₃): δ = 53.0, 108.7, 126.2, 126.7, 126.9, 129.2, 140.6, 143.8, 143.9, 157.4, 170.0.

HRMS (ESI): m/z [M + H]⁺ für C₁₁H₁₀NO₄ ber.: 220.0604, gef.: 220.0605.

6-(5-Formylfuran-2-yl)-3-hydroxypicolinsäuremethylester (216q)

(5-Formyl-2-furanyl)-boronsäure (39 mg, 0.28 mmol) wurde nach **AV1** umgesetzt. Es wurden 33.5 mg (0.14 mmol, 63%) des Produkts **216q** als farbloser Feststoff erhalten.

Schmelzpunkt: 199.5 °C.

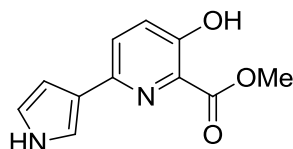
DC: $R_f = 0.22$ (Heptan/EtOAc, 2:1).

IR: $\tilde{\nu} = 756$ (m), 1180 (s), 1296 (m), 1365 (m), 1450 (m), 1681 (s), 1743 (w) cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 4.07$ (s, 3H, CH_3), 7.19 (d, $J = 3.7$ Hz, 1H, CH), 7.34 (d, $J = 3.7$ Hz, 1H, CH), 7.47 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H, CH), 8.05 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H, CH), 9.69 (s, 1H, $\text{O}=\text{CH}$), 10.86 (s, 1H, OH).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 53.3$, 110.1, 123.1, 126.5, 127.1, 130.0, 140.0, 152.5, 157.3, 158.8, 169.6, 177.6.

HRMS (ESI): m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$ für $\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{NO}_5$ ber.: 248.0554, gef.: 248.0554.

3-Hydroxy-6-(1H-pyrrol-3-yl)picolinsäuremethylester (216r)

1H-Pyrrol-3-boronsäurepinakolester^[315] (54 mg, 0.28 mmol) wurde nach **AV1** umgesetzt. Es wurden 26 mg (0.12 mmol, 56%) des Produkts **216r** als beiger Feststoff erhalten.

Schmelzpunkt: 171.5 °C.

DC: $R_f = 0.20$ (Heptan/EtOAc, 2:1).

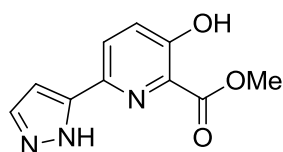
IR: $\tilde{\nu} = 678$ (m), 1095 (m), 1195 (m), 1296 (w), 1442 (s), 1666 (s), 3232 (w) cm^{-1} .

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, 318 K): δ = 3.92 (s, 3H, CH₃), 6.54 (q, J = 2.3 Hz, 1H, CH), 6.78 (q, J = 2.3 Hz, 1H, CH), 7.32 (dt, J = 2.6, 1.8 Hz, 1H, CH), 7.35 (d, J = 8.8 Hz, 1H, CH), 7.71 (d, J = 8.8 Hz, 1H, CH), 10.19 (s, 1H, OH), 10.93 (bs, 1H, NH).

¹³C-NMR (63 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 52.3, 105.9, 116.8, 118.9, 123.2, 124.5, 126.1, 131.2, 146.7, 153.3, 168.4.

HRMS (ESI): m/z [M + H]⁺ für C₁₁H₁₁N₂O₃ ber.: 219.0764, gef.: 219.0768.

3-Hydroxy-6-(1*H*-pyrazol-5-yl)picolinsäuremethylester (216s)



1-(Tetrahydro-2*H*-pyran-2-yl)-1*H*-pyrazol-5-boronsäurepinakolester^[268] (78 mg, 0.28 mmol) wurde nach **AV1** umgesetzt. Das so erhaltene Rohprodukt wurde in wasserfreiem MeOH (1 ml) gelöst, HCl (2 mL, ca. 1.25 M in EtOH) zugegeben und die Mischung 2 h lang bei RT gerührt. Das Gemisch wurde mit pH 6.2 Puffer (10 ml) verdünnt und anschließend mit CH₂Cl₂ (3 × 10 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden mit Na₂SO₄ entwässert und im Vakuum eingengt. Reinigung des Rückstands durch Säulenchromatographie (SiO₂, 25 g, CH₂Cl₂/MeOH, 30:1) ergab 30 mg (0.14 mmol, 64%) des Produkts **216s** als farblosen Feststoff.

Schmelzpunkt: 169.5 °C.

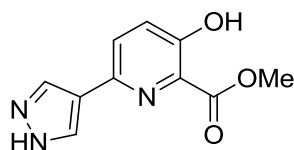
DC: R_f = 0.40 (CH₂Cl₂/MeOH, 30:1).

IR: $\tilde{\nu}$ = 725 (m), 802 (m), 1103 (m), 1211 (s), 1296 (m), 1442 (s), 1674 (s), 3140 (w) cm⁻¹.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, 318 K): δ = 3.93 (s, 3H, CH₃), 6.72 (d, J = 2.3 Hz, 1H, CH), 7.48 (d, J = 8.8 Hz, 1H, CH), 7.74 (bs, 1H, CH), 8.03 (bd, J = 5.8 Hz, 1H, CH), 10.45 (s, 1H, OH), 12.91 (bs, 1H, NH).

¹³C-NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆, 318 K): δ = 52.2, 102.5, 124.7, 126.2, 129.7, 132.1, 144.1, 150.1, 154.4, 167.7.

HRMS (ESI): m/z [M + H]⁺ für C₁₀H₁₀N₃O₃ ber.: 220.0717, gef.: 220.0718.

3-Hydroxy-6-(1*H*-pyrazol-4-yl)picolinsäuremethylester (216t)

Pyrazol-4-boronsäurepinakolester^[314] (54 mg, 0.28 mmol) wurde nach **AV1** umgesetzt. Es wurden 29 mg (0.13 mmol, 62%) des Produkts **216t** als beiger Feststoff erhalten.

Schmelzpunkt: 189 °C.

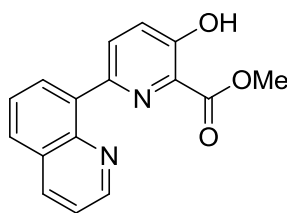
DC: $R_f = 0.29$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 30:1).

IR: $\tilde{\nu} = 694$ (s), 1203 (s), 1373 (m), 1450 (s), 1666 (s), 2924 (w) cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): $\delta = 3.92$ (s, 3H, CH_3), 7.43 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H, CH), 7.80 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H, CH), 8.10 (bs, 2H, $2 \times \text{CH}$), 10.37 (s, 1H, OH), 13.02 (bs, 1H, NH).

$^{13}\text{C-NMR}$ (63 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): $\delta = 52.4$, 121.3, 125.2, 126.4, 132.1, 143.8, 153.6, 168.0.

HRMS (ESI): m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$ für $\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{N}_3\text{O}_3$ ber.: 220.0717, gef.: 220.0716.

3-Hydroxy-6-(chinolin-8-yl)picolinsäuremethylester (216u)

8-Chinolinylnboronsäure (48 mg, 0.28 mmol) wurde nach **AV1** umgesetzt. Es wurden 17.5 mg (62,4 μmol , 29%) des Produkts **216u** als leicht brauner Feststoff erhalten.

Schmelzpunkt: 198.5 °C.

DC: $R_f = 0.32$ (Heptan/EtOAc, 2:1).

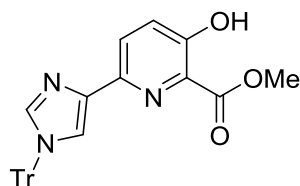
IR: $\tilde{\nu} = 717$ (m), 1103 (m), 1211 (s), 1311 (m), 1365 (m), 1450 (s), 1666 (m), 3047 (w), 3086 (w) cm^{-1} .

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 4.05 (s, 3H, CH₃), 7.42 (dd, J = 8.3, 4.2 Hz, 1H, CH), 7.49 (d, J = 8.8 Hz, 1H, CH), 7.66 (t, J = 7.8 Hz, 1H, CH), 7.87 (dd, J = 8.2, 1.3 Hz, 1H, CH), 8.13 (dd, J = 7.2, 1.4 Hz, 1H, CH), 8.21 (dd, J = 8.3, 1.7 Hz, 1H, CH), 8.25 (d, J = 8.8 Hz, 1H, CH), 8.93 (dd, J = 4.2, 1.8 Hz, 1H, CH), 10.79 (s, 1H, OH).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 53.0, 121.1, 125.5, 126.6, 128.6, 128.8, 129.4, 131.1, 133.4, 136.4, 137.9, 145.9, 149.3, 150.2, 158.1, 170.3.

HRMS (ESI): m/z [M + H]⁺ für C₁₆H₁₃N₂O₃ ber.: 281.0921, gef.: 281.0921.

3-Hydroxy-6-(1-trityl-1*H*-imidazol-4-yl)picolinsäuremethylester (**218**)



6-Brom-3-hydroxypicolinsäuremethylester (**204**, 56 mg, 0.24 mmol) wurde zusammen mit 4-(Tributylstannyl)-1-trityl-1*H*-imidazol^[269] (**217**, 160 mg, 0.27 mmol) und Pd(PPh₃)₄ (14 mg, 5 mol%) in wasserfreiem Toluol (4 mL) in einem Bombenrohr 18 h lang bei 120 °C gerührt. Das Gemisch wurde mit EtOAc (50 mL) verdünnt und mit 50%iger KF-Lösung (5 × 25 mL) gewaschen. Die organische Phase wurde mit Na₂SO₄ getrocknet und im Vakuum eingengt. Mehrmalige Reinigung des Rückstands durch Säulenchromatographie (SiO₂, 40 g, Petrolether/CH₂Cl₂/Aceton, 3:3:1 → 1:1:1; CH₂Cl₂/MeOH, 9:1, Petrolether/ CH₂Cl₂/EtOAc, 1:1:0 → 1:1:2) ergab 83 mg (0.18 mmol, 75%) das 3-Hydroxypyridin **218** als leicht gelben Schaum.

DC: R_f = 0.50 (Heptan/CH₂Cl₂/Aceton, 1:1:1).

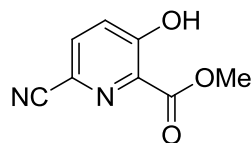
IR: $\tilde{\nu}$ = 698 (s), 744 (s), 1076 (w), 1172 (m), 1203 (m), 1442 (m), 1554 (w), 1674 (m) cm⁻¹.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 3.97 (s, 3H, CH₃), 7.16-7.22 (m, 6H), 7.30-7.36 (m, 9H), 7.40 (d, J = 8.8 Hz, 1H, CH), 7.45 (d, J = 1.2 Hz, 1H, CH), 7.55 (d, J = 1.2 Hz, 1H, CH), 8.14 (d, J = 8.8 Hz, 1H, CH), 10.64 (s, 1H, OH).

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 52.8, 75.7, 119.2, 126.5, 128.1, 128.4, 128.55, 128.60, 129.8, 131.88, 131.91, 132.0, 132.2, 139.5, 140.0, 142.3, 145.9, 157.5, 170.0.

HRMS (ESI): m/z $[M + H]^+$ für $C_{29}H_{24}N_3O_3$ ber.: 462.1812, gef.: 462.1807.

6-Cyano-3-hydroxypicolinsäuremethylester (**219**)



Eine Lösung von 6-Brom-3-hydroxypicolinsäuremethylester^[267] (**204**, 3 g, 12.9 mmol) in wasserfreiem DMF (60 mL) wurde mit CuCN (2.31 g, 25.9 mmol) versetzt und 1 h lang bei 150 °C gerührt. Nach Abkühlen auf RT wurde das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand in $CHCl_3$ (200 mL) aufgenommen. Die Lösung wurde mit pH 6.2 Puffer (150 mL), der Na_2EDTA (9.68 g, 26 mmol) enthielt, und ges. NaCl-Lsg. (100 ml) gewaschen. Nach Entwässern mit Na_2SO_4 und Einengen am Rotationsverdampfer wurde der Rückstand durch Säulenchromatographie (SiO_2 , 150 g, Petrolether/EtOAc, 2:1) gereinigt. Es wurden 1.61 g (9.03 mmol, 70%) des Nitrils **219** als farbloser Feststoff erhalten.

Schmelzpunkt: 148 °C.

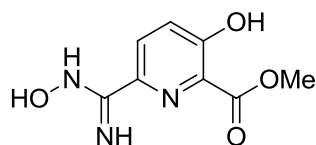
DC: R_f = 0.38 (Heptan/EtOAc, 2:1).

IR: $\tilde{\nu}$ = 667 (s), 852 (m), 1099 (m), 1211 (s), 1300 (s), 1446 (s), 1678 (s), 2237 (w), 3078 (w) cm^{-1} .

1H -NMR (250 MHz, $CDCl_3$): δ = 4.08 (s, 3H, CH_3), 7.47 (d, J = 8.7 Hz, 1H, CH), 7.78 (d, J = 8.7 Hz, 1H, CH), 11.17 (s, 1H, OH).

^{13}C -NMR (63 MHz, $CDCl_3$): δ = 53.7, 116.4, 124.7, 127.1, 131.6, 133.6, 160.5, 168.6.

HRMS (ESI): m/z $[M + H]^+$ für $C_8H_7N_2O_3$ ber.: 179.0451, gef.: 179.0449.

3-Hydroxy-6-(*N*-hydroxycarbamimidoyl)picolinsäuremethylester (220)

Das Nitril **219** (1.54 g, 8.63 mmol) wurde in wasserfreiem MeOH (56 mL) gelöst, mit Hydroxylaminhydrochlorid (0.90 g, 12.95 mmol) und NaHCO₃ (1.09 g, 12.95 mmol) versetzt und die Mischung 2 h lang unter Rückfluss gerührt. Anschließend wurde das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand in H₂O (50 ml) aufgenommen. Der Feststoff wurde abfiltriert und mit H₂O (3 × 15 mL) gewaschen. Nach Trocknen am Feinvakuum wurden 1.54 g (7.34 mmol, 85%) des *N*-Hydroxyamidins **220** als farbloser Feststoff erhalten.

Schmelzpunkt: 210 °C (Zers.).

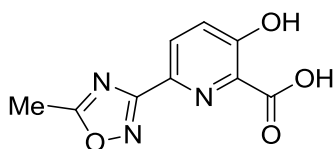
DC: $R_f = 0.44$ (CHCl₃/MeOH, 9:1).

IR: $\tilde{\nu} = 617$ (s), 852 (m), 948 (s), 1092 (s), 1396 (m), 1654 (m), 2360 (w), 3070 (w) cm⁻¹.

¹H-NMR (250 MHz, DMSO-*d*₆): $\delta = 3.91$ (s, 3H, CH₃), 5.59 (s, 1H, N-OH), 7.45 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H, CH), 7.93 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H, CH), 9.87 (s, 1H, NH), 10.67 (bs, 1H, OH).

¹³C-NMR (63 MHz, DMSO-*d*₆): $\delta = 52.5, 124.7, 126.5, 131.2, 141.3, 148.9, 155.9, 167.2$.

HRMS (ESI): m/z [M + H]⁺ für C₈H₁₀N₃O₄ ber.: 212.0666, gef.: 212.0666.

3-Hydroxy-6-(5-methyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)picolinsäure (221)

Das *N*-Hydroxyamidin **220** (1.5 g, 7.10 mmol) wurde in wasserfreiem Pyridin (23 mL) gelöst, mit Acetylchlorid (1.20 mL, 17.0 mmol) versetzt und 3 h lang bei 115 °C gerührt. Nach Einengen im Vakuum wurde der Rückstand in THF (20 mL) und H₂O (10 mL) gelöst, mit LiOH·H₂O (1.19 g, 28.4 mmol) versetzt und die Mischung 20 h lang bei RT gerührt. Das THF wurde anschließend am Rotationsverdampfer entfernt und die wässrige Phase mit verd. H₂SO₄ auf pH 3 angesäuert. Die wässrige Phase wurde mit NaCl gesättigt und mit EtOAc

(4 × 50 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden mit Na₂SO₄ entwässert und im Vakuum eingengt. Umkristallisieren des Rückstands aus MeOH/H₂O lieferte 1.26 g (5.68 mmol, 80%) der Picolinsäure **221** als leicht gelben Feststoff.

Schmelzpunkt: 225 °C (Zers.).

DC: R_f = 0.14 (CHCl₃/MeOH/HCOOH, 90:10:1).

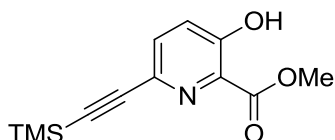
IR: $\tilde{\nu}$ = 725 (s), 1096 (m), 1242 (s), 1666 (m), 1720 (m), 3387 (b) cm⁻¹.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 2.67 (s, 3H, CH₃), 7.57 (d, J = 8.7 Hz, 1H, CH), 8.10 (d, J = 8.7 Hz, 1H, CH).

¹³C-NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 12.0, 126.2, 128.1, 134.0, 136.6, 157.7, 166.9, 169.6, 177.5.

HRMS (ESI): m/z [M + H]⁺ für C₉H₈N₃O₄ ber.: 222.0509, gef.: 222.0510.

3-Hydroxy-6-((trimethylsilyl)ethynyl)picolinsäuremethylester (**222**)



6-Brom-3-hydroxypicolinsäuremethylester^[267] (**204**, 50 mg, 21.5 μmol) wurde in wasserfreiem THF (5 mL) gelöst, mit Et₃N (170 μL, 1.2 mmol), Trimethylsilylacetylen (100 μL, 0.69 mmol) und CuI (2.5 mg, 5 gew.-%) versetzt und 15 min lang bei RT gerührt. Nach Zugabe von PdCl₂(PPh₃)₂ (7.5 mg, 15 gew.-%) wurde das Gemisch 24 h lang gerührt. Anschließend wurde die Reaktionsmischung im Vakuum eingengt und der Rückstand durch Säulenchromatographie (SiO₂, 25 g, Petrolether/EtOAc, 5:1) gereinigt. Es wurden 51 mg (20.5 μmol, 95%) des TMS-Alkins **222** als braunes Harz erhalten.

DC: R_f = 0.51 (Heptan/EtOAc, 4:1).

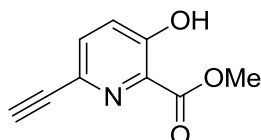
IR: $\tilde{\nu}$ = 740 (m), 840(s), 1203 (m), 1288 (w), 1365 (w), 1450 (m), 1674 (m), 2962 (w) cm⁻¹.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 0.23 (s, 9H, 3 × CH₃), 4.03 (s, 3H, OCH₃), 7.30 (d, J = 8.7 Hz, 1H, CH), 7.55 (d, J = 8.7 Hz, 1H, CH), 10.83 (s, 1H, OH).

^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3): $\delta = -0.3, 53.3, 94.1, 102.6, 126.4, 129.9, 133.6, 134.9, 158.1, 169.4$.

Elementaranalyse: Für $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{NO}_3\text{Si}$ ber.: C, 57.80; H, 6.06; N, 5.62; gef.: C, 57.66; H, 6.03; N, 5.54.

6-Ethynyl-3-hydroxypicolinsäuremethylester (**223**)



Zu einer Lösung des TMS-Alkins **222** (51 mg, 0.21 mmol) in wasserfreiem THF (1 mL) wurden wasserfreies MeOH (1 mL) und KF (36 mg, 0.62 mmol) zugegeben. Die Mischung wurde anschließend 1.5 h lang bei RT gerührt, dann mit pH 6.2 Puffer (20 mL) verdünnt und mit CH_2Cl_2 (3×10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden mit Na_2SO_4 entwässert und im Vakuum eingeeengt. Reinigung durch Säulenchromatographie (SiO_2 , 25 g, Petrolether/EtOAc, 3:1) lieferte 31 mg (17.6 μmol , 86%) des Alkins **223** als farblosen Feststoff.

Schmelzpunkt: 169 °C.

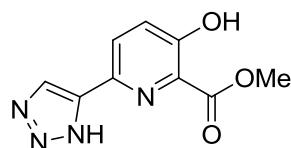
DC: $R_f = 0.24$ (Heptan/EtOAc, 4:1).

IR: $\tilde{\nu} = 664$ (m), 725 (s), 1103 (m), 1195 (s), 1442 (s), 1666 (s), 2160 (w), 3232 (w) cm^{-1} .

^1H -NMR (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 3.07$ (s, 1H, CH), 4.04 (s, 3H, CH_3), 7.34 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H, CH), 7.58 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H, CH), 10.86 (s, 1H, OH).

^{13}C -NMR (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 53.3, 81.8, 126.5, 130.2, 133.3, 133.9, 158.4, 169.3$.

Elementaranalyse: Für $\text{C}_9\text{H}_7\text{NO}_3$ ber.: C, 61.02; H, 3.98; N, 7.91; gef.: C, 60.89; H, 3.93; N, 7.88.

3-Hydroxy-6-(1*H*-1,2,3-triazol-5-yl)picolinsäuremethylester (224)

Zu einer Lösung des Alkins **223** (100 mg, 0.56 mmol) in wasserfreiem DMF (1.8 mL) und wasserfreiem MeOH (0.2 mL) wurden CuI (5.4 mg, 5 mol%) und TMSN₃ (112 µL, 0.85 mmol) zugegeben und die Mischung auf 100 °C erhitzt. Nach 18 h wurde das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand durch Säulenchromatographie (SiO₂, 40 g, CH₂Cl₂/Petrolether/Aceton, 1:1:1) gereinigt. Es wurden 79 mg (35.9 µmol, 64%) des Triazols **224** als gelber Feststoff erhalten.

Schmelzpunkt: 178 °C.

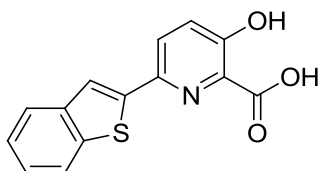
DC: $R_f = 0.49$ (CH₂Cl₂/Heptan/Aceton, 1:1:1).

IR: $\tilde{\nu} = 720$ (s), 817 (m), 957 (m), 1219 (m), 1442 (s), 1674 (m), 2654 (w) cm⁻¹.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆/TFA 1:1, 343 K): $\delta = 3.94$ (s, 3H, CH₃), 7.51 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H, CH), 8.04 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H, CH), 8.17 (s, 1H, CH), NH- und OH-Signale nicht beobachtet.

¹³C-NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆/TFA 1:1): $\delta = 52.1, 125.4, 126.4, 127.5, 132.8, 141.3, 145.1, 154.9, 167.5$.

HRMS (ESI): m/z [M + H]⁺ ber. für C₉H₉N₄O₃: 221.0669, gef.: 221.0671.

6-(Benzo[b]thiophen-2-yl)-3-hydroxypicolinsäure (225a)

Der Picolinsäuremethylester **216f** (28.5 mg, 0.10 mmol) wurde nach **AV2** umgesetzt. Es wurden 22 mg (81 µmol, 81%) des Produkts **225a** als leicht gelber Feststoff erhalten.

Schmelzpunkt: 193 °C (Zers.).

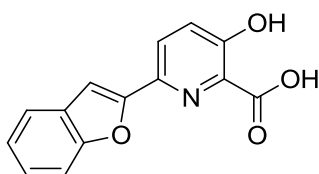
IR: $\tilde{\nu}$ = 314 (s), 833 (w), 1095 (w), 1230 (s), 1392 (s), 1469 (m), 3305 (w) cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 7.37-7.40 (m, 2H, 2 \times CH), 7.50 (d, J = 8.8 Hz, 1H, CH), 7.75 (s, 1H, CH), 7.80-7.87 (m, 2H, 2 \times CH), 8.00 (d, J = 8.8 Hz, 1H, CH), 10.39 (s, 1H, OH).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): δ = 124.3, 124.9, 125.6, 127.4, 127.5, 128.0, 140.2, 140.3, 141.7, 144.0, 157.3, 168.4.

HRMS (ESI): m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$ für $\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{NO}_3\text{S}$ ber.: 272.0376, gef.: 272.0385.

6-(Benzo[*b*]furan-2'-yl)-3-hydroxypicolinsäure (**225b**)



Der Picolinsäuremethylester **216g** (27 mg, 0.10 mmol) wurde nach **AV2** umgesetzt. Es wurden 20 mg (78 μmol , 78%) des Produkts **225b** als farbloser Feststoff erhalten.

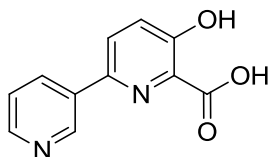
Schmelzpunkt: 201 $^{\circ}\text{C}$ (Zers).

IR: $\tilde{\nu}$ = 636 (m), 678 (s), 806 (s), 1199 (s), 1323 (m), 1427 (m), 1462 (m), 1654 (m), 3062 (b) cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, Dioxan- d_6): δ = 7.23-7.35 (m, 2H, 2 \times CH), 7.51-7.57 (m, 3H, 3 \times CH), 7.64 (d, J = 7.5 Hz, 1H, CH), 8.08 (d, J = 8.8 Hz, 1H, CH), 10.96 (bs, 1H, OH).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, Dioxan- d_6): δ = 104.8, 112.1, 122.3, 124.2, 125.9, 127.0, 127.8, 129.8, 130.9, 141.1, 155.1, 156.0, 158.7, 170.6.

HRMS (ESI): m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$ für $\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{NO}_4$ ber.: 256.0604, gef.: 256.0605.

3-Hydroxy-6-(3'-pyridyl)picolinsäure (225c)

Der Picolinsäuremethylester **216j** (50 mg, 0.22 mmol) wurde nach **AV2** umgesetzt. Es wurden 40 mg (0.18 mmol, 85%) des Produkts als leicht gelber Feststoff erhalten. Das Produkt **225c** wurde isoliert indem das Rohprodukt in einer minimalen Menge konz. HCl aufgelöst, durch Zugabe von ges. KHCO_3 -Lsg. wieder ausgefällt, filtriert und mit einer kleinen Menge eiskalter 0.1 N HCl gewaschen wurde.

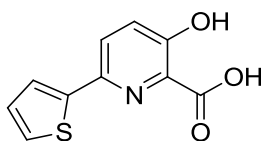
Schmelzpunkt: 240 °C (Zers).

IR: $\tilde{\nu}$ = 624 (m), 1026 (w), 1408 (s), 1558 (s), 1739 (w), 2495 (b), 3356 (b) cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, D_2O): δ = 5.63-5.76 (m, 3H, 3 \times CH), 6.36-6.40 (m, 2H, 2 \times CH), 6.70 (s, 1H, CH).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, D_2O): δ = 124.1, 126.2, 128.9, 130.5, 135.0, 138.1, 139.3, 141.1, 145.2, 157.0, 161.8.

HRMS (ESI): m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$ für $\text{C}_{11}\text{H}_9\text{N}_2\text{O}_3$ ber.: 217.0608, gef.: 217.0606.

3-Hydroxy-6-(thiophen-2-yl)picolinsäure (225d)

Der Picolinsäuremethylester **216l** (23.5 mg, 0.10 mmol) wurde nach **AV2** umgesetzt. Es wurden 13.7 mg (6.2 μmol , 62%) des Produkts **225d** als beiger Feststoff erhalten.

Schmelzpunkt: 143 °C.

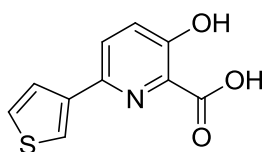
IR: $\tilde{\nu}$ = 694 (s), 840 (m), 1099 (m), 1219 (s), 1392 (s), 1466 (m), 1716 (s), 3278 (w) cm^{-1} .

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 7.12 (dd, J = 4.8, 3.9 Hz, 1H, CH), 7.41 (d, J = 4.8 Hz, 1H, CH), 7.46 (d, J = 8.8 Hz, 1H, CH), 7.51 (d, J = 3.6 Hz, 1H, CH), 7.86 (d, J = 8.8 Hz, 1H, CH), 10.29 (bs, 1H, OH).

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 125.0, 126.9, 127.2, 127.8, 128.0, 128.3, 141.9, 144.1, 156.8, 168.5.

HRMS (ESI): m/z [M + H]⁺ für C₁₀H₈NO₃S ber.: 222.0219, gef.: 222.0219.

3-Hydroxy-6-(thiophen-3-yl)picolinsäure (**225e**)



Der Picolinsäuremethylester **216m** (23.5 mg, 0.10 mmol) wurde nach **AV2** umgesetzt. Es wurden 14.5 mg (65 μ mol, 65%) des Produkts **225e** als leicht gelber Feststoff erhalten.

Schmelzpunkt: 156.5 °C.

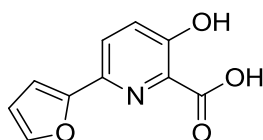
IR: $\tilde{\nu}$ = 783 (s), 848 (m), 1192 (m), 1215 (s), 1465 (m), 1639 (m), 2924 (w), 3232 (w) cm⁻¹.

¹H-NMR (300 MHz, MeOH-*d*₄): δ = 7.49 (dd, J = 4.8, 3.0 Hz, 1H, CH), 7.54 (d, J = 8.8 Hz, 1H, CH), 7.72 (d, J = 5.0 Hz, 1H, CH), 7.97 (d, J = 8.8 Hz, 1H, CH), 8.05 (d, J = 2.9 Hz, 1H, CH).

¹³C-NMR (75 MHz, MeOH-*d*₄): δ = 125.3, 127.4, 127.7, 128.7, 129.7, 129.9, 140.5, 145.8, 158.8, 171.1.

HRMS (ESI): m/z [M + H]⁺ ber. für C₁₀H₈NO₃S: 222.0219, gef.: 222.0225.

6-(Furan-2-yl)-3-hydroxypicolinsäure (**225f**)



Der Picolinsäuremethylester **216o** (22 mg, 0.10 mmol) wurde nach **AV2** umgesetzt. Es wurden 19.5 mg (95 μ mol, 95%) des Produkts **225f** als beiger Feststoff erhalten.

Schmelzpunkt: 174 °C.

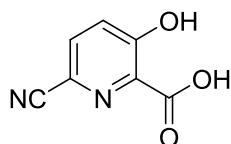
IR: $\tilde{\nu}$ = 682 (m), 756 (s), 1222 (s), 1392 (s), 1458 (m), 1716 (s), 3224 (w) cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 6.55 (d, J = 1.3 Hz, 1H, CH), 6.97 (d, J = 3.4 Hz, 1H, CH), 7.48 (d, J = 8.8 Hz, 1H, CH), 7.53 (s, 1H, CH), 7.90 (d, J = 8.8 Hz, 1H, CH), 9.43 (bs, 2H, $2 \times \text{OH}$).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): δ = 108.6, 112.2, 126.5, 127.5, 128.0, 140.7, 143.6, 151.4, 156.7, 168.5.

HRMS (ESI): m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$ für $\text{C}_{10}\text{H}_8\text{NO}_4$ ber.: 206.0448, gef.: 206.0446.

6-Cyano-3-hydroxypicolinsäure (**225g**)



6-Cyano-3-hydroxypicolinsäuremethylester (**219**, 50 mg, 281 μmol) wurde nach **AV2** umgesetzt. Es wurden 45.5 mg (278 μmol , 99%) der Picolinsäure **225g** als farbloser Feststoff erhalten.

Schmelzpunkt: 190 °C (Zers.).

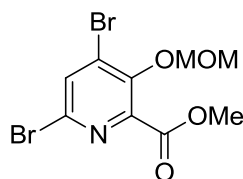
DC: R_f = 0.18 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 10:1).

IR: $\tilde{\nu}$ = 732 (w), 848 (w), 1203 (m), 1458 (m), 1674 (m) cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ = 7.56 (d, J = 8.7 Hz, 1H, CH), 8.04 (d, J = 8.7 Hz, 1H, CH), 11.46 (bs, 2H, $2 \times \text{OH}$).

$^{13}\text{C-NMR}$ (63 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ = 117.3, 122.2, 126.2, 133.2, 136.2, 158.6, 168.1.

HRMS (ESI): m/z $[\text{M} - \text{H}]^+$ für $\text{C}_7\text{H}_3\text{N}_2\text{O}_3$ ber.: 163.0149, gef.: 163.0143.

4,6-Dibrom-3-methoxymethoxy-picolinsäuremethylester (229)

Eine Lösung von 4,6-Dibrom-3-hydroxypicolinsäuremethylester^[278] (**228**, 4.10 g, 13.2 mmol) in wasserfreiem CH₂Cl₂ (105 mL) wurde bei 0°C mit EtNiPr₂ (6.78 mL, 39.6 mmol) und MOMCl (**Achtung!**, 2.01 mL, 26.4 mmol) versetzt. Das Gemisch wurde langsam aufgetaut und 20 h lang gerührt. Nach Zugabe von ges. NaHCO₃-Lösung (150 mL) wurde mit CH₂Cl₂ (3 × 75 mL) extrahiert und die vereinigten organischen Extrakte mit Na₂SO₄ entwässert. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt und der Rückstand durch Säulenchromatographie (SiO₂, 250 g, Petrolether/EtOAc, 2:1) gereinigt. Es wurden 4.07 g (11.5 mmol, 87%) des MOM-Ethers **229** als farbloser Feststoff erhalten.

Schmelzpunkt: 66.5 °C.

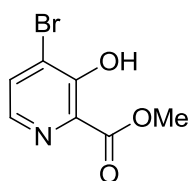
DC: R_f = 0.56 (Heptan/EtOAc, 2:1).

IR: $\tilde{\nu}$ = 712 (s), 803 (s), 863 (s), 914 (s), 1071 (m), 1208 (s), 1423 (m), 1546 (w), 1717 (m), 2837 (w), 2943 (w), 2962 (w) cm⁻¹.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 3.59 (s, 3H, CH₃), 3.96 (s, 3H, CH₃), 5.15 (2H, CH₂), 7.85 (s, 1H, CH).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 53.2, 58.2, 101.1, 131.5, 134.7, 135.2, 144.8, 150.5, 163.4.

HRMS (ESI): m/z [M + H]⁺ für C₉H₁₀Br₂NO₄ ber.: 353.8951, gef.: 353.8956.

4-Brom-3-hydroxypicolinsäuremethylester (230)

In Analogie zu Verdelet *et al.*^[278] wurde der MOM-Ether **229** (271 mg, 0.76 mmol) zusammen mit Natriumformiat (58 mg, 0.85 mmol) in entgastem DMF (6 mL) suspendiert und mit

$\text{Pd(PPh}_3)_4$ (44 mg, 5 mol%) versetzt. Das Gemisch wurde auf 80 °C erhitzt und 20 h lang gerührt. Das Lösungsmittel wurde danach im Vakuum entfernt und der Rückstand durch Säulenchromatographie (SiO_2 , 40 g, Petrolether- EtOAc, 2:1) gereinigt. Die Fraktionen mit einem $R_f = 0.38$ (Heptan/EtOAc, 2:1) wurden vereinigt und eingeeengt. Der erhaltene Feststoff wurde in wasserfreiem CH_2Cl_2 (3 ml) gelöst und mit TFA (1 mL) versetzt. Das Gemisch wurde 20 min lang bei RT gerührt, mit Toluol (3 mL) verdünnt und im Vakuum eingeeengt. Nach Säulenchromatographie des Rückstands (SiO_2 , 25 g, Petrolether/ CH_2Cl_2 /Aceton/ HCOOH , 110:110:10:1) wurden 46 mg (0.17 mmol, 22%) des Hydroxypyridins **230** als farbloser Feststoff erhalten.

Schmelzpunkt: 97 °C.

DC: $R_f = 0.45$ (Heptan/ CH_2Cl_2 /Aceton/ HCOOH , 100:100:10:1).

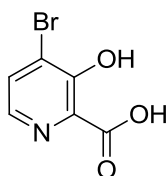
IR: $\tilde{\nu} = 710$ (s), 856 (s), 1087 (s), 1165 (s), 1242 (s), 1350 (s), 1411 (s), 1558 (s), 1674 (s), 1913 (b), 2322 (w), 3109 (b) cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 4.05$ (s, 3H, CH_3), 7.68 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H, CH), 8.06 (d, $J = 4.7$ Hz, 1H, CH), 11.28 (s, 1H, OH).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 53.6$, 122.4, 140.4, 133.1, 141.2, 156.2, 169.5.

HRMS (ESI): m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$ für $\text{C}_7\text{H}_7\text{BrNO}_3$ ber.: 231.9604, gef.: 231.9608.

4-Brom-3-hydroxypicolinsäure (**231**)



Eine Lösung des Methylesters **230** (70 mg, 0.30 mmol) in THF (4 mL) und H_2O (2 ml) wurde mit $\text{LiOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$ (26 mg, 0.62 mmol) versetzt und 24 h lang bei RT gerührt. Das Gemisch wurde anschließend mit AcOH (0.5 mL) versetzt und im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wurde in HCl (4 mL, 0.1 M) gelöst, die wässrige Phase mit NaCl gesättigt und mit CHCl_3 20 h lang in einem Perforator kontinuierlich extrahiert. Die organische Phase wurde mit Na_2SO_4 entwässert und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Nach Trocknen

des Rückstands am Hochvakuum wurden 57 mg (0.26 mmol, 87%) der Picolinsäure **231** als farbloser Feststoff erhalten.

Schmelzpunkt: 221.5-222.0 °C (Zers.).

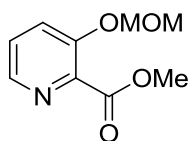
IR: $\tilde{\nu}$ = 610 (s), 980 (s), 1080 (s), 1473 (s), 1589 (b), 1674 (b), 1975 (b), 3055 (b), 3101 (b) cm⁻¹.

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 7.89 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H, CH), 8.15 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H, CH).

¹³C-NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 127.6, 130.4, 131.5, 132.5, 160.3, 165.1.

HRMS (ESI): *m/z* [M + H]⁺ für C₆H₅BrNO₃ ber.: 217.9447, gef.: 217.9449.

3-Methoxymethoxypicolinsäuremethylester (**101**)^[321]



Eine Lösung von 3-Hydroxypicolinsäuremethylester^[278] (**100**, 500 mg, 3.26 mmol) in wasserfreiem CH₂Cl₂ (25 mL) wurde auf 0 °C gekühlt und nacheinander mit EtNiPr₂ (1.75 mL, 10.1 mmol) und Methoxymethylchlorid (**Achtung!**, 545 µL, 7.17 mmol) versetzt. Nach 15 min Rühren bei 0 °C wurde das Kühlbad entfernt und die Mischung 3 h lang bei RT gerührt. Die Reaktionsmischung wurde mit pH 3 Puffer (50 mL) verdünnt und mit CH₂Cl₂ (3 × 20 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden mit Na₂SO₄ entwässert und im Vakuum eingeeengt. Reinigung des Rückstands durch Säulenchromatographie (SiO₂, 40 g, Petrolether/EtOAc, 1:1) ergab 629 mg (3.19 mmol, 98%) des MOM-Ethers **101** als farbloses Öl.

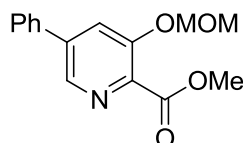
DC: *R_f* = 0.24 (Heptan/EtOAc, 1:1).

IR: $\tilde{\nu}$ = 663 (w), 802 (m), 964 (s), 1080 (s), 1099 (s), 1199 (s), 1300 (s), 1450 (m), 1732 (s), 2954 (w) cm⁻¹.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 3.50 (s, 3H, CH_3), 3.96 (s, 3H, CH_3), 5.26 (s, 2H, CH_2), 7.37 (dd, J = 8.6, 4.6 Hz, 1H, CH), 7.59 (dd, J = 8.6, 1.1 Hz, 1H, CH), 8.31 (dd, J = 4.5, 1.2 Hz, 1H, CH).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): δ = 52.6, 56.5, 94.9, 124.1, 126.9, 149.6, 142.3, 153.1, 165.1.

3-Methoxymethoxy-5-phenylpicolinsäuremethylester (**233**)



Eine Lösung von B_2pin_2 (25 mg, 98.4 μmol), $\text{Ir}(\text{OMe})(1,5\text{-COD})_2$ (8.3 mg, 2.5 mol%) und 4,4'-Di-*tert*-butyl-2,2'-dipyridyl (6.7 mg, 5 mol%) in THF (0.5 mL) wurde 30 min lang bei RT gerührt. Danach wurde weiteres B_2pin_2 (126 mg, 0.50 mmol) und der MOM-Ether **101** (99 mg, 0.50 mmol) zugegeben. Das Gemisch wurde 20 h lang bei 50 °C gerührt, danach mit Et_2O verdünnt und im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wurde anschließend zwei Mal durch eine dünne SiO_2 -Schicht filtriert (Petrolether/ CH_2Cl_2 / Et_2O , 1:1:1). Nach Einengen im Vakuum wurde der Boronsäureester als gelbes Öl erhalten, welches direkt weiter umgesetzt wurde.

Das Öl wurde in wasserfreiem DMF (5 mL) gelöst, mit Iodbenzol (224 μL , 1.99 mmol), K_2CO_3 (138 mg, 1 mmol) und $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (29 mg, 5 mol%) versetzt und 23 h lang bei 50°C gerührt. Nach Entfernen der Lösungsmittel im Vakuum wurde der Rückstand in pH 7 Puffer (25 mL) aufgenommen, mit CHCl_3 (3×10 mL) extrahiert und die vereinigten organischen Extrakte mit Na_2SO_4 entwässert. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt und der Rückstand durch Säulenchromatographie (SiO_2 , 25 g, Petrolether/ CH_2Cl_2 /Aceton, 10:10:1) gereinigt. Es wurden 27 mg (99 μmol , 20%) des Esters **233** als leicht brauner Feststoff erhalten.

Schmelzpunkt: 59 °C.

DC: R_f = 0.51 (Heptan/ CH_2Cl_2 /Aceton, 10:10:1).

IR: $\tilde{\nu}$ = 662 (m), 727 (s), 740 (s), 854 (m), 1101 (m), 1198 (s), 1294 (s), 1438 (s), 1667 (m), 2961 (w), 3092 (b), 3237 (m) cm^{-1} .

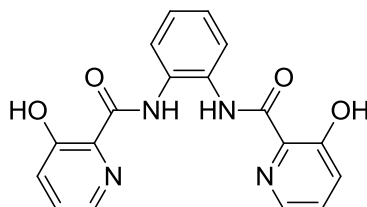
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 5.55 (s, 3H, CH₃), 4.00 (s, 3H, CH₃), 5.35 (s, 2H, CH₂), 7.42-7.51 (m, 3H, 3 \times CH), 7.59-7.61 (m, 2H, 2 \times CH), 7.78 (d, J = 1.8 Hz, 1H, CH), 8.56 (d, J = 1.8 Hz, 1H, CH).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 52.6, 56.6, 95.1, 122.4, 127.4, 128.9, 129.2, 136.5, 137.6, 140.5, 140.9, 153.6, 164.9.

HRMS (ESI): m/z [M + H]⁺ für C₁₅H₁₆NO₄ ber.: 274.1074, gef.: 274.1078.

8.8 Synthese von Bis-Carboxamid-Liganden

N,N'-(1,2-Phenylen)bis(3'-hydroxypicolinamid) (**102**)



Eine Lösung von *o*-Phenylendiamin (**239**, 50 mg, 0.46 mmol) und 3-Hydroxypicolinsäure (**238**, 135 mg, 0.97 mmol) in wasserfreiem THF (5 mL) wurde auf 0 °C gekühlt, mit EtNiPr₂ (500 μ L, 2.77 mmol) und PyAOP (1.01 g, 1.94 mmol) versetzt. Das Kühlbad wurde entfernt und die Mischung 4 h lang bei RT gerührt. Nach Zugabe von pH 3 Puffer (15 mL) wurde mit CH₂Cl₂ (3 \times 20 ml) extrahiert und die vereinigten organischen Extrakte mit H₂O (20 ml) gewaschen. Die Lösung wurde mit Na₂SO₄ entwässert und im Vakuum eingeeengt. Reinigung des Rückstands durch Säulenchromatographie (SiO₂, 25 g, CHCl₃/EtOAc/HCOOH, 10:5:1) ergab 136 mg (0.39 mmol, 84%) des Bis-Amids **102** als farblosen Feststoff.

Schmelzpunkt: 181.5 °C.

DC: R_f = 0.70 (CHCl₃/EtOAc/HCOOH, 10:5:1).

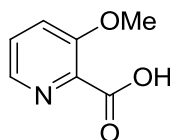
IR: $\tilde{\nu}$ = 628 (m), 694 (m), 748 (s), 1184 (m), 1288 (m), 1446 (m), 1519 (m), 1662 (m), 3213 (w), 3329 (w) cm⁻¹.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 7.33-7.40 (m, 6H, 6 \times CH), 7.77 (dd, J = 5.7, 3.6 Hz, 2H, 2 \times CH), 8.08 (d, J = 2.0 Hz, 2H, 2 \times CH), 10.25 (s, 2H, 2 \times NH), 11.73 (s, 2H, 2 \times OH).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 125.1, 129.4, 126.8, 129.1, 129.4, 139.9, 158.2, 167.5$.

HRMS (ESI): m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$ für $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{N}_4\text{O}_4$ ber.: 351.1088, gef.: 351.1091.

3-Methoxypicolinsäure (**241**)^[322]

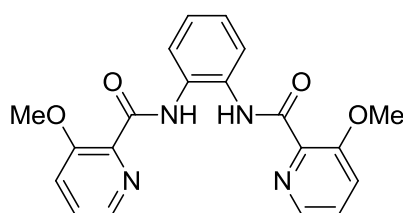


3-Methoxypicolinsäuremethylester^[308] (**240**, 1.5 g, 8.97 mmol) wurde in THF (18 mL) und H_2O (9 mL) gelöst, mit $\text{LiOH} \times \text{H}_2\text{O}$ (753 mg, 17.9 mmol) versetzt und 3 h lang bei RT gerührt. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt und der Rückstand in 0.1 M HCl gelöst, die Lösung auf pH 2 angesäuert und mit festem NaCl gesättigt. Das Gemisch wurde 20 h lang mit CHCl_3 mit einem Perforator kontinuierlich extrahiert, die organische Phase mit Na_2SO_4 entwässert und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Es wurden 1.17 g (7.62 mmol, 85%) 3-Methoxy-picolinsäure (**241**) als farbloser Feststoff erhalten.

Schmelzpunkt: 149-150 °C.

Alle relevanten analytischen Daten stimmen mit den veröffentlichten Werten überein.^[322]

N,N'-(1,2-Phenylen)bis(3'-methoxypicolinamid) (**104**)



In Analogie zur Darstellung von **102** wurde *o*-Phenylendiamin (**239**, 390 mg, 3.61 mmol) mit 3-Methoxypicolinsäure (**241**, 1.09 g, 7.22 mmol) umgesetzt. Nach Säulenchromatographie (SiO_2 , 250 g, $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}/\text{HCOOH}$, 100:5:1) und Umkristallisieren aus MeOH, wurden 493 mg (2.60 mmol, 36%) des Bis-Amids **104** als farbloser Feststoff erhalten.

Schmelzpunkt: 149-150 °C.

DC: $R_f = 0.47$ ($\text{CHCl}_3/\text{MeOH}/\text{HCOOH}$, 100:5:1).

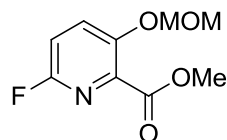
IR: $\tilde{\nu}$ = 741 (s), 802 (m), 1080 (m), 1180 (m), 1242 (m), 1284 (s), 1421 (s), 1454 (s), 1485 (s), 1689 (s), 3240 (w), 3356 (w) cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 3.95 (s, 6H, $2 \times \text{CH}_3$), 7.24-7.29 (m, 2H, $2 \times \text{CH}$), 7.40-7.47 (m, 4H, $4 \times \text{CH}$), 7.92 (dd, J = 5.8, 3.6 Hz, 2H, $2 \times \text{CH}$), 8.20 (bs, 2H, $2 \times \text{CH}$), 9.96 (s, 2H, $2 \times \text{NH}$).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ = 55.8, 120.9, 124.8, 125.3, 127.0, 130.6, 140.0, 141.0, 154.4, 163.3.

HRMS (ESI): m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$ für $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{N}_4\text{O}_4$ ber.: 379.1401, gef.: 379.1401.

6-Fluor-3-methoxymethoxypicolinsäuremethylester (243)



Eine Lösung des MOM-Ethers **101** (1 g, 5.07 mmol) in wasserfreiem MeCN (101 mL) wurde mit AgF_2 (3.7 g, 25.4 mmol) versetzt und 18 h lang bei RT gerührt. Die Mischung wurde durch Kieselguhr filtriert und der Filterkuchen mit EtOAc (3×100 mL) gewaschen. Die organische Phase wurde mit ges. NaHCO_3 -Lsg., Wasser und ges. NaCl -Lsg. (je 100 mL) gewaschen und anschließend mit MgSO_4 entwässert. Die Lösung wurde im Vakuum eingengt und der Rückstand durch Säulenchromatographie (SiO_2 , 80 g, Petrolether – EtOAc, 1:1) gereinigt. Es wurden 574 mg (2.66 mmol, 53%) des fluorierten MOM-Ethers **243** als farbloses Öl zusammen mit nicht umgesetztem Ausgangsmaterial **101** (323 mg, 32%) erhalten.

DC: R_f = 0.46 (Heptan/EtOAc, 1:1); R_f (Ausgangsmaterial) = 0.24 (Heptan/EtOAc, 1:1).

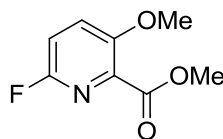
IR: $\tilde{\nu}$ = 667 (w), 725 (w), 921 (m), 968 (s), 1076 (s), 1153 (s), 1226 (s), 1462 (s), 1732 (s), 2954 (w) cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 3.52 (s, 3H, CH_3), 3.96 (s, 3H, CH_3), 5.24 (s, 2H, CH_2), 7.06 (dd, J = 9.0, 3.9 Hz, 1H, CH), 7.75 (dd, J = 9.0, 6.2 Hz, 1H, CH).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): δ = 52.8, 56.6, 95.9, 113.2 (d, J = 39.5 Hz), 130.9 (d, J = 8.2 Hz), 135.8 (d, J = 13.4 Hz), 151.3 (d, J = 3.7 Hz), 156.6 (d, J = 237.7 Hz), 163.8.

HRMS (ESI): m/z $[M + Na]^+$ für $C_9H_{10}FNNaO_4$ ber.: 238.0486, gef.: 238.0488.

6-Fluor-3-methoxypicolinsäuremethylester (**242**)



3-Methoxypicolinsäuremethylester^[308] (**240**, 1.77 g, 10.6 mmol) wurde analog zur Darstellung von **243** mit AgF_2 (4.60 g, 31.8 mmol) umgesetzt. Es wurden 1.33 g (7.18 mmol, 68%) des fluorierten Pyridins **242** als farbloser Feststoff, zusammen mit 272 mg (1.63 mmol, 15%) nicht umgesetzten Ausgangsmaterial (**240**) erhalten.

Schmelzpunkt: 130 °C.

DC: R_f = 0.21 (Heptan/EtOAc, 2:1).

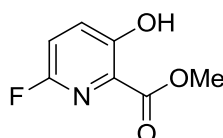
IR: $\tilde{\nu}$ = 667 (m), 748 (m), 837 (m), 1007 (s), 1096 (s), 1215 (s), 1431 (s), 1496 (s), 1728 (m) cm^{-1} .

1H -NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 3.89 (s, 3H, CH_3), 3.99 (s, 3H, CH_3), 7.06 (dd, J = 9.0, 3.9 Hz, 1H, CH), 7.49 (dd, J = 9.0, 6.0 Hz, 1H, CH).

^{13}C -NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ = 52.6, 56.9, 113.5 (d, J = 40.2 Hz), 126.2 (d, J = 7.5 Hz), 134.2 (d, J = 13.4 Hz), 153.7 (d, J = 3.7 Hz), 155.6 (d, J = 236.2 Hz), 163.8.

HRMS (ESI): m/z $[M + H]^+$ für $C_8H_9FNO_3$ ber.: 186.0561, gef.: 186.0562.

6-Fluor-3-hydroxypicolinsäuremethylester (**244**)



Eine Lösung des MOM-Ethers **243** (1.64 g, 7.62 mmol) in wasserfreiem CH_2Cl_2 (30 mL) wurde mit TFA (10 mL) versetzt und die Mischung 20 min lang bei RT gerührt. Das Gemisch wurde anschließend mit Toluol (100 mL) verdünnt und im Vakuum zur Trockne eingengt.

Nach Säulenchromatographie (SiO₂, 150 g, CH₂Cl₂/Petrolether/Aceton, 5:5:1) wurden 1.26 g (7.31 mmol, 96%) des Phenols **244** als farbloser Feststoff erhalten.

Schmelzpunkt: 68-69 °C.

DC: R_f = 0.66 (CH₂Cl₂/Heptan/Aceton, 5:5:1).

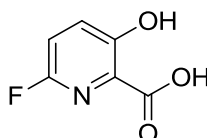
IR: $\tilde{\nu}$ = 671 (m), 710 (m), 778 (m), 849 (m), 1091 (s), 1180 (s), 1203 (s), 1450 (s), 1682 (m), 3248 (w) cm⁻¹.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 4.03 (s, 3H, CH₃), 7.11 (dd, J = 8.9, 3.4 Hz, 1H, CH), 7.49 (dd, J = 8.9, 6.3 Hz, 1H, CH), 10.56 (s, 1H, OH).

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 53.2, 117.3 (d, J = 41 Hz), 124.9 (d, J = 14.2 Hz), 132.2 (d, J = 7.5 Hz), 155.0 (d, J = 236.2 Hz), 156.9 (d, J = 2.2 Hz), 169.0.

HRMS (ESI): m/z [M + H]⁺ für C₇H₇FNO₃ ber.: 172.0404, gef.: 172.0403.

6-Fluor-3-hydroxypicolinsäure (**246**)



Der Methylester **244** (178 mg, 1.04 mmol) wurde in 1,4-Dioxan (53 mL) und H₂O (27 mL) gelöst, mit KHCO₃ (416 mg, 4.16 mmol) versetzt und das Gemisch 5 h lang bei 60 °C gerührt. Die Mischung wurde am Rotationsverdampfer eingengt und der Rückstand in einer gerade ausreichenden Menge 0.1 M HCl (30-40 mL) gelöst und die Lösung mit festem NaCl gesättigt. Nach Extraktion mit EtOAc (4 × 50 mL) wurden die vereinigten organischen Extrakte mit MgSO₄ entwässert und im Vakuum eingengt. Es wurden 157 mg (1.00 mmol, 96%) der Picolinsäure **246** als farbloser Feststoff erhalten.

Schmelzpunkt: 131-132.5 °C.

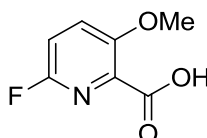
IR: 663 (s), 763 (m), 856 (m), 1207 (s), 1427 (s), 1454 (s), 1655 (m), 3086 (w) cm⁻¹.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 4.41 (bs, 2H, 2 × OH), 7.10 (dd, J = 8.9, 3.0 Hz, 1H, CH), 7.48 (dd, J = 8.8, 6.4 Hz, 1H, CH).

^{13}C -NMR (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 117.3$ (d, $J = 43.2$ Hz), 124.9 (d, $J = 13.4$ Hz), 132.3 (d, $J = 7.4$ Hz), 154.7 (d, $J = 238.4$ Hz), 156.7 (d, $J = 2.2$ Hz), 169.7 .

Elementaranalyse: Für $\text{C}_{28}\text{H}_{27}\text{NO}_4$ ber.: C, 45.87; H, 2.57; N, 8.92; gef. C, 45.88; H, 2.57; N, 8.57.

6-Fluor-3-methoxypicolinsäure (**245**)



Eine Lösung des Methylesters **242** (500 mg, 2.70 mmol) in CH_2Cl_2 (22 mL) und MeOH (10 mL) wurde bei 0°C mit einer Lösung aus 2,2,2-Trifluorethanol (10 mL) und 5 M NaOH (2.7 mL) tropfenweise versetzt. Das Gemisch wurde anschließend 20 h lang bei RT gerührt, mit pH 3 Puffer (20 mL) verdünnt und mit verd. HCl auf pH 2 angesäuert. Die Mischung wurde mit CHCl_3 (4×20 mL) extrahiert und die vereinigten organischen Extrakte mit Na_2SO_4 entwässert. Nach Entfernen der Lösungsmittel im Vakuum wurden 424 mg (2.48 mmol, 92%) der Picolinsäure **245** als leicht gelber Feststoff erhalten.

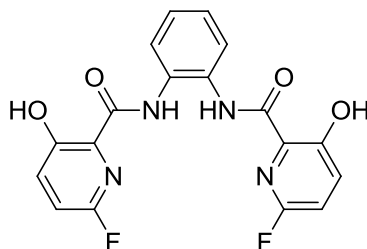
Schmelzpunkt: 155°C .

IR: $\tilde{\nu} = 748$ (m), 833 (m), 1003 (m), 1099 (m), 1234 (s), 1473 (m), 1686 (m) cm^{-1} .

^1H -NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): $\delta = 3.85$ (s, 3H, CH_3), 7.33 (dd, $J = 9.0, 3.5$ Hz, 1H, CH), 7.84 (dd, $J = 9.0, 6.3$ Hz, 1H, CH).

^{13}C -NMR (75 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): $\delta = 56.9$, 112.4 (d, $J = 39.5$ Hz), 127.4 (d, $J = 8.2$ Hz), 136.6 (d, $J = 14.2$ Hz), 151.9 (d, $J = 3.7$ Hz), 155.4 (d, $J = 231.0$ Hz), 165.1.

HRMS (ESI): m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$ für $\text{C}_7\text{H}_7\text{FNO}_3$ ber.: 172.0404, gef.: 172.0404.

***N,N'*-(1,2-Phenylen)bis(6'-fluor-3'-hydroxypicolinamid) (103)**

Eine Lösung von *o*-Phenylendiamin (**239**, 271 mg, 2.58 mmol) und PyAOP (2.96 g, 5.68 mmol) in wasserfreiem THF (16 ml) wurde auf 0 °C gekühlt und eine Lösung von 6-Fluor-3-hydroxypicolinsäure (**246**, 811 mg, 5.16 mmol) in wasserfreiem THF (40 mL) wurde langsam zugetropft. Nach vollständiger Zugabe wurde das Gemisch langsam aufgetaut und 18 h lang bei RT gerührt. Nach Zugabe von pH 3 Puffer (150 mL) wurde mit CH₂Cl₂ (3 × 75 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Extrakte mit H₂O (75 mL) gewaschen und mit Na₂SO₄ entwässert. Die Lösungsmittel wurden im Vakuum entfernt und der Rückstand durch Säulenchromatographie (SiO₂, 250 g, CHCl₃/EtOAc, 40:1) gereinigt. Es wurden 580 mg (1.49 mmol, 58%) des Bis-Amids **103** als farbloser Feststoff erhalten.

Schmelzpunkt: 232 °C.

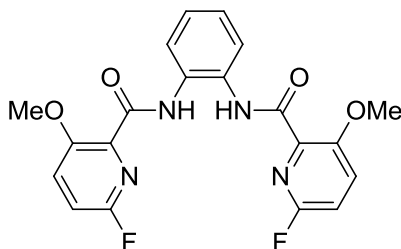
DC: R_f = 0.90 (CHCl₃/EtOAc, 40:1).

IR: $\tilde{\nu}$ = 667 (s), 756 (m), 795 (m), 968 (m), 1165 (m), 1249 (m), 1427 (m), 1450 (s), 1512 (m), 1651 (m), 3317 (w) cm⁻¹.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 7.08 (dd, J = 8.9, 3.1 Hz, 2H, 2 × CH), 7.39 (dd, J = 5.9, 3.5 Hz, 2H, 2 × CH), 7.51 (dd, J = 8.8, 6.4 Hz, 2H, 2 × CH), 7.75 (dd, J = 5.9, 3.6 Hz, 2H, 2 × CH), 9.86 (s, 2H, 2 × NH), 11.59 (s, 2H, 2 × OH).

¹³C-NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 116.9 (d, J = 41.0 Hz), 126.0, 126.15, 126.18, 126.26, 126.5, 129.9, 133.1 (d, J = 8.2 Hz), 154.0 (d, J = 234.7 Hz), 155.7 (d, J = 1.5 Hz), 166.4.

HRMS (ESI): m/z [M + H]⁺ für C₁₈H₁₃F₂N₄O₄ ber.: 387.0899, gef.: 387.0907.

***N,N'*-(1,2-Phylen)bis(6'-fluor-3'-methoxypicolinamid) (105)**

In Analogie zur Darstellung von **103** wurde *o*-Phenylendiamin (**239**, 218 mg, 2.02 mmol) mit 6-Fluor-3-methoxypicolinsäure (**245**, 687 mg, 4.02 mmol) umgesetzt. Nach Säulenchromatographie (SiO₂, 250 g, CHCl₃/MeOH/HCOOH, 150:5:1) und Umkristallisieren aus MeOH wurden 509 mg (1.22 mmol, 61%) des Bis-Amids **105** als farbloser Feststoff erhalten.

Schmelzpunkt: 185 °C.

DC: R_f = 0.60 (CHCl₃/MeOH/HCOOH, 100:5:1).

IR: $\tilde{\nu}$ = 756 (s), 833 (m), 1076 (s), 1257 (s), 1435 (s), 1450 (s), 1485 (s), 1686 (m), 3356 (w) cm⁻¹.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 3.97 (s, 6H, 2 × CH₃), 7.09 (dd, J = 8.9, 3.7 Hz, 2H, 2 × CH), 7.25-7.28 (m, 2H, 2 × CH), 7.56 (dd, J = 8.8, 6.1 Hz, 2H, 2 × CH), 7.85 (dd, J = 5.7, 3.7 Hz, 2H, 2 × CH), 9.63 (s, 2H, 2 × NH).

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 57.2, 113.5, 114.1, 124.8, 126.2, 127.3, 127.4, 130.1, 134.5, 134.6, 154.36, 154.40, 156.6, 161.3.

HRMS (ESI): m/z [M + H]⁺ für C₂₀H₁₇F₂N₄O₄ ber.: 415.1212, gef.: 415.1217.

9 Abkürzungsverzeichnis

[α]	Spezifische optische Drehung
)))	Ultraschall
Ac	Acetyl
All	Allyl
Alloc	Allyloxycarbonyl
Äq.	Äquivalent
Bn	Benzyl
ber.	berechnet
Boc	<i>tert</i> -Butyloxycarbonyl
brsm	bezogen auf zurückgewonnenes Startmaterial
d	Tag
DBU	1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en
DC	Dünnschichtchromatographie
DCE	1,2-Dichlorethan
DEAD	Diethylazodicarboxylat
DEPBT	3-(Diethoxyphosphoryloxy)-1,2,3-benzotriazin-4(3 <i>H</i>)-on
Dha	Dehydroalanin
Dhb	Dehydrobutyrin
DIAD	Di- <i>iso</i> -propylazodicarboxylat
DMA	<i>N,N</i> -Dimethylacetamid
DMAP	4- <i>N,N</i> -Dimethylaminopyridin
DME	1,2-Dimethoxyethan
DMF	<i>N,N</i> -Dimethylformamid
DMSO	Dimethylsulfoxid
DNA	Desoxyribonukleinsäure
Dpm	Diphenylmethyl
dppf	1,1'-Bis(diphenylphosphino)ferrocen
dtbpy	4,4'-Di- <i>tert</i> -butyl-2,2'-dipyridyl
EDCI	1-Ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimid Hydrochlorid
EF	Elongationsfaktor
ESI	Elektronensprayionisation
Et	Ethyl

Fmoc	Fluorenylmethoxycarbonyl
GC	Gaschromatographie
gef.	gefunden
ges.	gesättigt
GTP	Guanosintriphosphat
h	Stunde
HATU	(1-Hydroxy-7-aza-benzotriazol)yl-tetramethyluronium-hexafluorphosphat
HOAt	1-Hydroxy-7-azabenzotriazol
HOBt	1-Hydroxybenzotriazol
HPLC	Hochdruckflüssigchromatographie/Hochleistungsflüssigkeitschromatografie
HSQC	<i>Heteronuclear single quantum coherence</i>
IPA	2-Propanol
IR	Infrarot
K	Kelvin
konz.	konzentriert
L	Ligand
Me	Methyl
Mesityl	2,4,6-Trimethylphenyl
MIC	Minimale Hemm-Konzentration
min	Minute
MOM	Methoxymethyl
MRSA	Methicillin-resistenter <i>Staphylococcus aureus</i>
Ms	Methylsulfonyl
MS	Massenspektroskopie
MTBE	Methyl- <i>tert</i> -butylether
NADH	Nicotinamid-Adenin-Dinukleotid, reduzierte Form
NBS	<i>N</i> -Bromsuccinimid
MR	<i>Nuclear magnetic resonance</i> (magnetische Kernresonanz)
Nu	Nucleophil
P	Produkt
Ph	Phenyl
pin	Pinakol
PMB	4-Methoxybenzyl
PPTS	Pyridinium-Tolylsulfonat

PyAOP	(7-Azabenzotriazol-1-yl-oxy)-tris(pyrrolidino)phosphonium Hexafluorophosphat
PyBOP	(Benzotriazol-1-yl-oxy)-tris(pyrrolidino)phosphonium Hexafluorophosphat
PyDOP	[(3,4-Dihydro-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3-yl)-oxy]-tris(pyrrolidino)- phosphonium Hexafluorophosphat
R	Substituent
R _f	Retentionsfaktor
RNA	Ribonukleinsäure
R _t	Retentionszeit
RT	Raumtemperatur
SAR	Stuktur-Aktivitäts-beziehung
SM	Startmaterial
t	Zeit
T	Temperatur
TBAF	Tetrabutylammoniumfluorid
TBAOH	Tetrabutylammoniumhydroxid
TBS	<i>tert</i> -Butyldimetylsilyl
<i>t</i> Bu	<i>tert</i> -Butyl
Tce	2,2,2-Trichloethyl
TES	Triethylsilyl
Tf	Trifluoromethansulfonyl
TFA	Trifluoressigsäure
TFAA	Trifluoressigsäureanhydrid
TFE	Trifluorethanol
THF	Tetrahydrofuran
THP	Tetrahydropyranyl
Thr	Threonin
TIPS	Tri- <i>iso</i> -propylsilyl
TMP	2,2,6,6-Tetramethylpiperidin
TMS	Trimethylsilyl
Tr	Triphenylmethyl
Ts	<i>p</i> -Toluensulfonyl
UV	Ultraviolett

Vol	Volumen
-----	---------

10 Literaturverzeichnis

- [1] K. C. Nicolaou, *Isr. J. Chem.* **2011**, *51*, 312-313.
- [2] K. C. Nicolaou, S. A. Snyder, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **2004**, *101*, 11929-11936.
- [3] R. F. Service, *Science* **1999**, *285*, 184.
- [4] C. Djerassi, *Science* **1999**, *285*, 835.
- [5] K. C. Nicolaou, D. Vourloumis, N. Winssinger, P. S. Baran, *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 46-126; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 44-122.
- [6] K. Sanderson, *Nature* **2007**, *448*, 630-631.
- [7] A. Fürstner, *Angew. Chem.* **2014**, *126*, 8-9; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 8-9.
- [8] P. Ball, *Nature* **2015**, *528*, 327-329.
- [9] L. H. Briggs, H. T. Openshaw, R. Robinson, *J. Chem. Soc.* **1946**, 903-908.
- [10] R. Robinson, *Experientia* **1946**, *2*, 28-29.
- [11] R. B. Woodward, M. P. Cava, W. D. Ollis, A. Hunger, H. U. Daeniker, K. Schenker, *J. Am. Chem. Soc.* **1954**, *76*, 4749-4751.
- [12] K. Roth, *Chem. unserer Zeit* **2011**, *45*, 202-218.
- [13] K. C. Nicolaou, E. J. Sorensen, *Classics in Total Synthesis*, VCH, Weinheim, **1996**.
- [14] D. Lefranc, M. A. Ciufolini, *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 4262-4265; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 4198-4201.
- [15] M. Matveenko, G. Liang, E. M. W. Lauterwasser, E. Zubía, D. Trauner, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 9291-9295.
- [16] R. W. Hoffmann, *Angew. Chem.* **2013**, *125*, 133-140; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 123-130.
- [17] J. Hong, *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 10204-10212.
- [18] D. J. Newman, G. M. Cragg, *J. Nat. Prod.* **2016**, *79*, 629-661.
- [19] J.-Y. Wach, K. Gademann, *Synlett* **2012**, 163-170.
- [20] T. D. Aicher, K. R. Buszek, F. G. Fang, C. J. Forsyth, S. H. Jung, Y. Kishi, M. C. Matelich, P. M. Scola, D. M. Spero, S. K. Yoon, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 3162-3164.

- [21] A. W. G. Burgett, Q. Li, Q. Wei, P. G. Harran, *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 5111-5116; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 4961-4966.
- [22] G. Wang, L. Shang, A. W. G. Burgett, P. G. Harran, X. Wang, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **2007**, *104*, 2068-2073.
- [23] P. Nagorny, N. Sane, B. Fasching, B. Aussedat, S. J. Danishefsky, *Angew. Chem.* **2012**, *124*, 999-1003; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 975-979.
- [24] P. Wang, S. Dong, J. A. Brailsford, K. Iyer, S. D. Townsend, Q. Zhang, R. C. Hendrickson, J. Shieh, M. A. S. Moore, S. J. Danishefsky, *Angew. Chem.* **2012**, *124*, 11744-11752; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 11576-11584.
- [25] Rhône-Poulenc S. A., FR 1392453, **1961**.
- [26] M. C. Bagley, J. W. Dale, E. A. Merritt, X. Xiong, *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 685-714.
- [27] R. A. Hughes, C. J. Moody, *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 8076-8101; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 7930-7954.
- [28] K. C. Nicolaou, J. S. Chen, D. J. Edmonds, A. A. Estrada, *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 670-732; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 660-719.
- [29] X. Just-Baringo, F. Albericio, M. Álvarez, *Mar. Drugs* **2014**, *12*, 317-351.
- [30] F. Benazet, M. Cartier, J. Florent, C. Godard, G. Jung, J. Lunel, D. Mancy, C. Pascal, J. Renaut, P. Tarridec, J. Theilleux, R. Tissier, M. Dubost, L. Ninet, *Experientia* **1980**, *36*, 414-416.
- [31] N. M. Haste, W. Thienphrapa, D. N. Tran, S. Loesgen, P. Sun, S.-J. Nam, P. R. Jensen, W. Fenical, G. Sakoulas, V. Nizet, M. E. Hensler, *J. Antibiot.* **2012**, *65*, 593-598.
- [32] J. M. Harms, D. N. Wilson, F. Schlutzen, S. R. Connell, T. Stachelhaus, Z. Zaborowska, C. M. T. Spahn, P. Fucini, *Mol. Cell* **2008**, *30*, 26-38.
- [33] S. Baumann, S. Schoof, M. Bolten, C. Haering, M. Takagi, K. Shin-ya, H.-D. Arndt, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 6973-6981.
- [34] X. Zhang, M. Fen, X. Shi, L. Bai, P. Zhou, *Appl. Microbiol. Biotechnol.* **2008**, *78*, 991-995.
- [35] F. Benazet, J. R. Cartier, *Poult. Sci.* **1980**, *59*, 1405-1415.
- [36] M. Riedrich, Dissertation, TU Dortmund, **2009**, DOI: 10.17877/DE290R-8231.
- [37] J.-Y. Lu, Dissertation, TU Dortmund, **2009**, DOI: 10.17877/DE290R-8748.
- [38] T. L. Su, *Br. J. Exp. Pathol.* **1948**, *29*, 473-481.
- [39] R. Donovanick, J. F. Pagano, H. A. Stout, M. J. Weinstein, *Antibiot. Annu.* **1955-1956**, *3*, 554-559.

-
- [40] J. D. Dutcher, J. Vandeputte, *Antibiot. Annu.* **1955-1956**, 3, 560-561.
- [41] W. P. Jambor, B. A. Steinberg, L. O. Suydam, *Antibiot. Annu.* **1955-1956**, 3, 562-563.
- [42] S. M. Dennis, T. G. Nagaraja, A. D. Dayton, *Res. Vet. Sci.* **1986**, 41, 251-256.
- [43] Q. Zhang, W. Liu, *Nat. Prod. Rep.* **2013**, 30, 218-226.
- [44] X. Just-Baringo, F. Albericio, M. Álvarez, *Angew. Chem.* **2014**, 126, 6720-6735; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, 53, 6602-6616.
- [45] M. S. Puar, T. M. Chan, V. Hegde, M. Patel, P. Bartner, K. J. Ng, B. N. Pramanik, R. D. MacFarlane, *J. Antibiot.* **1998**, 51, 221-224.
- [46] K. L. Constantine, L. Mueller, S. Huang, S. Abid, K. S. Lam, W. Li, J. E. Leet, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 7284-7285.
- [47] W. Li, J. E. Leet, H. A. Ax, D. R. Gustavson, D. M. Brown, L. Turner, K. Brown, J. Clark, H. Yang, J. Fung-Tome, K. S. Lam, *J. Antibiot.* **2003**, 56, 226-231.
- [48] J. E. Leet, W. Li, H. A. Ax, J. A. Matson, S. Huang, R. Huang, J. L. Cantone, D. Drexler, R. A. Dalterio, K. S. Lam, *J. Antibiot.* **2003**, 56, 232-242.
- [49] H. Jayasuriya, K. Herath, J. G. Ondeyka, C. Zhang, D. L. Zink, M. Brower, F. P. Gailliot, J. Greene, G. Birdsall, J. Venugopal, M. Ushio, B. Burgess, G. Russotti, A. Walker, M. Hesse, A. Seeley, B. Junker, N. Connors, O. Salazar, O. Genilloud, K. Liu, P. Masurekar, J. F. Barrett, S. B. Singh, *J. Antibiot.* **2007**, 60, 554-564.
- [50] C. Zhang, K. Herath, H. Jayasuriya, J. G. Ondeyka, D. L. Zink, J. Occi, G. Birdsall, J. Venugopal, M. Ushio, B. Burgess, P. Masurekar, J. F. Barrett, S. B. Singh, *J. Nat. Prod.* **2009**, 72, 841-847.
- [51] C. Zhang, J. Occi, P. Masurekar, J. F. Barrett, D. L. Zink, S. Smith, R. Onishi, S. Ha, O. Salazar, O. Genilloud, A. Basilio, F. Vicente, C. Gill, E. J. Hickey, K. Dorso, M. Motyl, S. B. Singh, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 12102-12110.
- [52] K. C. Nicolaou, M. Zak, S. Rahimipour, A. A. Estrada, S. H. Lee, A. O'Brate, P. Giannakakou, M. R. Ghadiri, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 15042-15044.
- [53] S. K. Radhakrishnan, U. G. Rhat, D. E. Hughes, I. C. Wang, R. H. Costa, A. L. Gartel, *Cancer Res.* **2006**, 66, 9731-9735.
- [54] U. G. Bhat, P. A. Zipfel, D. S. Tyler, A. L. Gartel, *Cell Cycle* **2008**, 7, 1851-1855.
- [55] B. D. Bowling, N. Doudican, P. Manga, S. J. Orlow, *Cancer Chemother. Pharmacol.* **2008**, 63, 37-43.
- [56] J. M.-M. Kwok, S. S. Myatt, C. M. Marson, R. C. Coombes, D. Constantinidou, E. W.-F. Lam, *Mol. Cancer Ther.* **2008**, 7, 2022-2032.
- [57] U. G. Bhat, M. Halasi, A. L. Gartel, *PLoS ONE* **2009**, 4, e5592.

- [58] N. S. Hegde, D. A. Sanders, R. Rodriguez, S. Balasubramanian, *Nat. Chem.* **2011**, *3*, 725-731.
- [59] L. Jiang, X. Wu, P. Wang, T. Wen, C. Yu, L. Wei, H. Chen, *J. Cancer Res. Clin. Onc.* **2015**, *141*, 971-981.
- [60] J. Y. Wang, X. H. Jia, H. Y. Xing, Y. J. Li, W. W. Fan, N. Li, S. Y. Xie, *Mol. Med. Rep.* **2015**, *12*, 1457-1464.
- [61] B. Clough, M. Strath, P. Preiser, P. Denny, I. Wilson, *FEBS Lett.* **1997**, *406*, 123-125.
- [62] G. A. McConkey, M. J. Rogers, T. F. McCutchan, *J. Bio. Chem.* **1997**, *272*, 2046-2049.
- [63] B. Clough, K. Rangachari, M. Strath, P. R. Preiser, R. J. M. Iain Wilson, *Protist* **1999**, *150*, 189-195.
- [64] M. Sullivan, J. Li, S. Kumar, M. J. Rogers, T. F. McCutchan, *Mol. Biochem. Parasitol.* **2000**, *109*, 17-23.
- [65] S. Chaubey, A. Kumar, D. Singh, S. Habib, *Mol. Microbio.* **2005**, *56*, 81-89.
- [66] S. Schoof, G. Pradel, M. N. Aminake, B. Ellinger, S. Baumann, M. Potowski, Y. Najajreh, M. Kirschner, H.-D. Arndt, *Angew. Chem.* **2010**, *122*, 3389-3393; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 3317-3321.
- [67] M. Ueno, S. Furukawa, F. Abe, M. Ushioda, K. Fujine, S. Johki, H. Hatori, H. Ueda, *J. Antibiot.* **2004**, *57*, 590-596.
- [68] M. Aoki, T. Ohtsuka, M. Yamada, Y. Ohba, H. Yoshizaki, H. Yasuno, T. Sano, J. Watanabe, K. Yokose, H. Seto, *J. Antibiot.* **1991**, *44*, 582-588.
- [69] M. Hashimoto, T. Murakami, K. Funahashi, T. Tokunaga, K.-i. Nihei, T. Okuno, T. Kimura, H. Naoki, H. Himeno, *Bioorg. Med. Chem.* **2006**, *14*, 8259-8270.
- [70] C. L. Cox, J. I. Tietz, K. Sokolowski, J. O. Melby, J. R. Doroghazi, D. A. Mitchell, *ACS Chem. Bio.* **2014**, *9*, 2014-2022.
- [71] N. Mizuhara, M. Kuroda, A. Ogita, T. Tanaka, Y. Usuki, K.-i. Fujita, *Bioorg. Med. Chem.* **2011**, *19*, 5300-5310.
- [72] Y. Xing, D. E. Draper, *Biochemistry* **1996**, *35*, 1581-1588.
- [73] M. V. Rodnina, A. Savelsbergh, V. I. Katunin, W. Wintermeyer, *Nature* **1997**, *385*, 37-41.
- [74] M. V. Rodnina, A. Savelsbergh, N. B. Matassova, V. I. Katunin, Y. P. Semenov, W. Wintermeyer, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **1999**, *96*, 9586-9590.
- [75] G. Lentzen, R. Klinck, N. Matassova, F. Aboul-ela, A. I. H. Murchie, *Chem. Biol.* **2003**, *10*, 769-778.

-
- [76] S. Baumann, S. Schoof, S. D. Harkal, H.-D. Arndt, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 5664-5666.
- [77] J. D. Walter, M. Hunter, M. Cobb, G. Traeger, P. C. Spiegel, *Nucleic Acids Res.* **2012**, *40*, 360-370.
- [78] M. J. LaMarche, J. A. Leeds, A. Amaral, J. T. Brewer, S. M. Bushell, G. Deng, J. M. Dewhurst, J. Ding, J. Dzink-Fox, G. Gamber, A. Jain, K. Lee, L. Lee, T. Lister, D. McKenney, S. Mullin, C. Osborne, D. Palestrant, M. A. Patane, E. M. Rann, M. Sachdeva, J. Shao, S. Tiamfook, A. Trzasko, L. Whitehead, A. Yifru, D. Yu, W. Yan, Q. Zhu, *J. Med. Chem.* **2012**, *55*, 2376-2387.
- [79] E. Selva, N. Montanini, S. Stella, A. Soffientini, L. Gastaldo, M. Denaro, *J. Antibiot.* **1997**, *50*, 22-26.
- [80] S. E. Heffron, F. Jurnak, *Biochemistry* **2000**, *39*, 37-45.
- [81] A. Parmeggiani, I. M. Krab, S. Okamura, R. C. Nielsen, J. Nyborg, P. Nissen, *Biochemistry* **2006**, *45*, 6846-6857.
- [82] A. Parmeggiani, P. Nissen, *FEBS Letters* **2006**, *580*, 4576-4581.
- [83] F. Reusser, *Biochemistry* **1969**, *8*, 3303-3308.
- [84] J. M. Liesch, K. L. Rinehart, *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 1645-1646.
- [85] R. C. M. Lau, K. L. Rinehart, *J. Antibiot.* **1994**, *47*, 1466-1472.
- [86] S. Kodani, A. Ninomiya, *Asian J. Chem.* **2013**, *25*, 490-492.
- [87] B. S. Yun, H. Seto, *Biosci. Biotech. Biochem.* **1995**, *59*, 876-880.
- [88] J. Thompson, E. Cundliffe, M. J. R. Stark, *J. Gen. Microbio.* **1982**, *128*, 875-884.
- [89] T. Murakami, T. G. Holt, C. J. Thompson, *J. Bacteriol.* **1989**, *171*, 1459-1466.
- [90] D. J. Holmes, J. L. Caso, C. J. Thompson, *EMBO J.* **1993**, *12*, 3183-3191.
- [91] C. L. Myers, J. Harris, J. C. K. Yeung, J. F. Honek, *ChemBioChem* **2014**, *15*, 681-687.
- [92] J. Habazettl, M. Allan, P. R. Jensen, H.-J. Sass, C. J. Thompson, S. Grzesiek, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **2014**, *111*, E5498-E5507.
- [93] B. S. Yun, T. Hidaka, K. Furihata, H. Seto, *J. Antibiot.* **1994**, *47*, 510-514.
- [94] B. S. Yun, T. Hidaka, K. Furihata, H. Seto, *J. Antibiot.* **1994**, *47*, 969-975.
- [95] B. S. Yun, T. Hidaka, K. Furihata, H. Seto, *J. Antibiot.* **1994**, *47*, 1541-1545.
- [96] B.-S. Yun, T. Hidaka, K. Furihata, H. Seto, *Tetrahedron* **1994**, *50*, 11659-11664.

- [97] C.-g. Shin, K. Okumura, M. Shigekuni, Y. Nakamura, *Chem. Lett.* **1998**, 27, 139-140.
- [98] K. Okumura, Y. Nakamura, C.-g. Shin, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1999**, 72, 1561-1569.
- [99] K. Okumura, T. Suzuki, Y. Nakamura, C.-g. Shin, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1999**, 72, 2483-2490.
- [100] M. A. Ciufolini, Y.-C. Shen, *Org. Lett.* **1999**, 1, 1843-1846.
- [101] C. J. Moody, M. C. Bagley, *Chem. Commun.* **1998**, 2049-2050.
- [102] M. C. Bagley, K. E. Bashford, C. L. Hesketh, C. J. Moody, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 3301-3313.
- [103] R. A. Hughes, S. P. Thompson, L. Alcaraz, C. J. Moody, *Chem. Commun.* **2004**, 946-948.
- [104] R. A. Hughes, S. P. Thompson, L. Alcaraz, C. J. Moody, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 15644-15651.
- [105] K. C. Nicolaou, B. Zou, D. H. Dethe, D. B. Li, D. Y. K. Chen, *Angew. Chem.* **2006**, 118, 7950-7956; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 7786-7792.
- [106] K. C. Nicolaou, D. H. Dethe, G. Y. C. Leung, B. Zou, D. Y. K. Chen, *Chem. Asian J.* **2008**, 3, 413-429.
- [107] H. M. Müller, O. Delgado, T. Bach, *Angew. Chem.* **2007**, 119, 4855-4858; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46, 4771-4774.
- [108] O. Delgado, H. M. Müller, T. Bach, *Chem. Eur. J.* **2008**, 14, 2322-2339.
- [109] K. C. Nicolaou, D. H. Dethe, D. Y. K. Chen, *Chem. Comm.* **2008**, 2632-2634.
- [110] C. Ammer, T. Bach, *Chem. Eur. J.* **2010**, 16, 14083-14093.
- [111] V. S. Aulakh, M. A. Ciufolini, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, 133, 5900-5904.
- [112] X. Just-Baringo, P. Bruno, L. K. Ottesen, L. M. Cañedo, F. Albericio, M. Álvarez, *Angew. Chem.* **2013**, 125, 7972-7975; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, 52, 7818-7821.
- [113] K. C. Nicolaou, B. S. Safina, M. Zak, A. A. Estrada, S. H. Lee, *Angew. Chem.* **2004**, 116, 5197-5202; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 5087-5092.
- [114] K. C. Nicolaou, M. Zak, B. S. Safina, S. H. Lee, A. A. Estrada, *Angew. Chem.* **2004**, 116, 5202-5207; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 5092-5097.
- [115] K. C. Nicolaou, B. S. Safina, M. Zak, S. H. Lee, M. Nevalainen, M. Bella, A. A. Estrada, C. Funke, F. J. Zécari, S. Bulat, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 11159-11175.
- [116] K. C. Nicolaou, M. Zak, B. S. Safina, A. A. Estrada, S. H. Lee, M. Nevalainen, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 11176-11183.

- [117] T. Mori, S. Higashibayashi, T. Goto, M. Kohno, Y. Satouchi, K. Shinko, K. Suzuki, S. Suzuki, H. Tohmiya, K. Hashimoto, M. Nakata, *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 1331-1335.
- [118] T. Mori, S. Higashibayashi, T. Goto, M. Kohno, Y. Satouchi, K. Shinko, K. Suzuki, S. Suzuki, H. Tohmiya, K. Hashimoto, M. Nakata, *Chem. Asian J.* **2008**, *3*, 984-1012.
- [119] T. Mori, S. Higashibayashi, T. Goto, M. Kohno, Y. Satouchi, K. Shinko, K. Suzuki, S. Suzuki, H. Tohmiya, K. Hashimoto, M. Nakata, *Chem. Asian J.* **2008**, *3*, 1013-1025.
- [120] K. P. Wojtas, M. Riedrich, J.-Y. Lu, P. Winter, T. Winkler, S. Walter, H.-D. Arndt, *Angew. Chem.* **2016**, *128*, 9924-9928; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 9772-9976.
- [121] L. M. Canedo Hernandez, F. Romero Millan, A. Fernandez Medarde, R. I. Fernandez Chimenó, J. C. Hidalgo Villar, WO 2012062906A1, **2012**.
- [122] S. Stella, N. Montanini, F. Lemonnier, P. Ferrari, L. Colombo, F. Marinelli, P. Landini, I. Ciciliato, B. P. Goldstein, E. Selva, M. Denaro, *J. Antibiot.* **1995**, *48*, 780-786.
- [123] P. Ferrari, L. Colombo, S. Stella, E. Selva, L. F. Zerilli, *J. Antibiot.* **1995**, *48*, 1304-1311.
- [124] M. Sakai, K. Hashimoto, H. Shirahama, *Heterocycles* **1997**, *44*, 319-324.
- [125] K. Hashimoto, M. Sakai, T. Okuno, H. Shirahama, *Chem. Commun.* **1996**, 1139-1140.
- [126] N. M. Okeley, Y. Zhu, W. A. van der Donk, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 3603-3606.
- [127] S.-L. You, H. Razavi, J. W. Kelly, *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 87-89; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 83-85.
- [128] P. Bruno, S. Peña, X. Just-Baringo, F. Albericio, M. Álvarez, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 4648-4651.
- [129] X. Just-Baringo, P. Bruno, F. Albericio, M. Álvarez, *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 5435-5437.
- [130] P. Wipf, C. P. Miller, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 3604-3606.
- [131] K. C. Nicolaou, A. A. Estrada, M. Zak, S. H. Lee, B. S. Safina, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 1402-1406; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 1378-1382.
- [132] X. Just-Baringo, P. Bruno, C. Pitart, J. Vila, F. Albericio, M. Álvarez, *J. Med. Chem.* **2014**, *57*, 4185-4195.
- [133] H. Depaire, J.-P. Thomas, A. Brun, G. Lukacs, *Tetrahedron Lett.* **1977**, *18*, 1395-1396.
- [134] H. Depaire, J.-P. Thomas, A. Brun, A. Olesker, G. Lukacs, *Tetrahedron Lett.* **1977**, *18*, 1403-1406.

- [135] D. R. Houck, L. C. Chen, P. J. Keller, J. M. Beale, H. G. Floss, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 1250-1252.
- [136] D. R. Houck, L. C. Chen, P. J. Keller, J. M. Beale, H. G. Floss, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 5800-5806.
- [137] U. Mocek, A. R. Knaggs, R. Tsuchiya, T. Nguyen, J. M. Beale, H. G. Floss, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 7557-7568.
- [138] T. Prange, A. Ducruix, C. Pascard, J. Lunel, *Nature* **1977**, *265*, 189-190.
- [139] C. Pascard, A. Ducruix, J. Lunel, T. Prange, *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 6418-6423.
- [140] R. Sinha Roy, A. M. Gehring, J. C. Milne, P. J. Belshaw, C. T. Walsh, *Nat. Prod. Rep.* **1999**, *16*, 249-263.
- [141] P. G. Arnison, M. J. Bibb, G. Bierbaum, A. A. Bowers, T. S. Bugni, G. Bulaj, J. A. Camarero, D. J. Campopiano, G. L. Challis, J. Clardy, P. D. Cotter, D. J. Craik, M. Dawson, E. Dittmann, S. Donadio, P. C. Dorrestein, K.-D. Entian, M. A. Fischbach, J. S. Garavelli, U. Goransson, C. W. Gruber, D. H. Haft, T. K. Hemscheidt, C. Hertweck, C. Hill, A. R. Horswill, M. Jaspars, W. L. Kelly, J. P. Klinman, O. P. Kuipers, A. J. Link, W. Liu, M. A. Marahiel, D. A. Mitchell, G. N. Moll, B. S. Moore, R. Muller, S. K. Nair, I. F. Nes, G. E. Norris, B. M. Olivera, H. Onaka, M. L. Patchett, J. Piel, M. J. T. Reaney, S. Rebuffat, R. P. Ross, H.-G. Sahl, E. W. Schmidt, M. E. Selsted, K. Severinov, B. Shen, K. Sivonen, L. Smith, T. Stein, R. D. Sussmuth, J. R. Tagg, G.-L. Tang, A. W. Truman, J. C. Vederas, C. T. Walsh, J. D. Walton, S. C. Wenzel, J. M. Willey, W. A. van der Donk, *Nat. Prod. Rep.* **2013**, *30*, 108-160.
- [142] B. W. Bycroft, M. S. Gowland, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1978**, 256-258.
- [143] W. Liu, Y. Xue, M. Ma, S. Wang, N. Liu, Y. Chen, *ChemBioChem* **2013**, *14*, 1544-1547.
- [144] Y. Yu, L. Duan, Q. Zhang, R. Liao, Y. Ding, H. Pan, E. Wendt-Pienkowski, G. Tang, B. Shen, W. Liu, *ACS Chem. Biol.* **2009**, *4*, 855-864.
- [145] Q. Zhang, Y. Li, D. Chen, Y. Yu, L. Duan, B. Shen, W. Liu, *Nat. Chem. Biol.* **2011**, *7*, 154-160.
- [146] G. Sicoli, J.-M. Mouesca, L. Zeppieri, P. Amara, L. Martin, A. L. Barra, J. C. Fontecilla-Camps, S. Gambarelli, Y. Nicolet, *Science* **2016**, *351*, 1320-1323.
- [147] K. C. Nicolaou, S. H. Lee, A. A. Estrada, M. Zak, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 3802-3806; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 3736-3740.
- [148] K. C. Nicolaou, A. A. Estrada, G. C. Freestone, S. H. Lee, X. Alvarez-Mico, *Tetrahedron* **2007**, *63*, 6088-6114.
- [149] K. Umemura, H. Noda, J. Yoshimura, A. Konn, Y. Yonezawa, C.-g. Shin, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 3539-3542.

- [150] M. Iwakawa, Y. Kobayashi, S.-i. Ikuta, J. Yoshimura, *Chem. Lett.* **1982**, *11*, 1975-1978.
- [151] K. Umemura, T. Tate, M. Yamaura, J. Yoshimura, Y. Yonezawa, C.-g. Shin, *Synthesis* **1995**, *1995*, 1423-1426.
- [152] K. Koerber-Plé, G. Massiot, *Synlett* **1994**, *1994*, 759-760.
- [153] C.-g. Shin, Y. Yamada, K. Hayashi, Y. Yonezawa, K. Umemura, T. Tanji, J. Yoshimura, *Heterocycles* **1996**, *43*, 891-898.
- [154] D. J. Bentley, J. Fairhurst, P. T. Gallagher, A. K. Manteuffel, C. J. Moody, J. L. Pinder, *Org. Biomol. Chem.* **2004**, *2*, 701-708.
- [155] T. Belhadj, A. Nowicki, C. J. Moody, *Synlett* **2006**, *2006*, 3033-3036.
- [156] M. C. Kimber, C. J. Moody, *Chem. Commun.* **2008**, 591-593.
- [157] H.-J. Hwang, M. A. Ciufolini, *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 4184-4188.
- [158] A. Reissert, *Chem. Ber.* **1897**, *30*, 1030-1053.
- [159] J. M. Herbert, *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 817-819.
- [160] M. Riedrich, S. Harkal, H.-D. Arndt, *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 2755-2758; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 2701-2703.
- [161] J.-Y. Lu, M. Riedrich, M. Mikyna, H.-D. Arndt, *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 8281-8284; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 8137-8140.
- [162] P. Loos, C. Ronco, M. Riedrich, H.-D. Arndt, *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, *2013*, 3290-3315.
- [163] J.-Y. Lu, H.-D. Arndt, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 4205-4212.
- [164] P. B. Alper, S.-C. Hung, C.-H. Wong, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 6029-6032.
- [165] P. T. Nyffeler, C.-H. Liang, K. M. Koeller, C.-H. Wong, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 10773-10778.
- [166] P. A. Grieco, S. Gilman, M. Nishizawa, *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 1485-1486.
- [167] K. Nakamura, T. Isaka, H. Toshima, M. Kodaka, *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 7221-7224.
- [168] K.-i. Tanaka, H. Sawanishi, *Tetrahedron* **1998**, *54*, 10029-10042.
- [169] K.-i. Tanaka, H. Sawanishi, *Tetrahedron Asym.* **1998**, *9*, 71-77.
- [170] M. D. Fletcher, T. E. Hurst, T. J. Miles, C. J. Moody, *Tetrahedron* **2006**, *62*, 5454-5463.

- [171] C. W. Holzapfel, G. R. Pettit, *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 2323-2327.
- [172] R. C. Kelly, I. Gebhard, N. Wicnienski, *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 4590-4594.
- [173] M. W. Bredenkamp, C. W. Holzapfel, W. J. van Zyl, *Synth. Commun.* **1990**, *20*, 2235-2249.
- [174] H. Li, X. Jiang, Y.-h. Ye, C. Fan, T. Romoff, M. Goodman, *Org. Lett.* **1999**, *1*, 91-94.
- [175] J.-Y. Lu, M. Riedrich, K. P. Wojtas, H.-D. Arndt, *Synthesis* **2013**, *45*, 1300-1311.
- [176] M. A. Ciufolini, Y. C. Shen, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 3804-3805.
- [177] C.-g. Shin, A. Okabe, A. Ito, A. Ito, Y. Yonezawa, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2002**, *75*, 1583-1596.
- [178] V. S. Aulakh, M. A. Ciufolini, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 5750-5753.
- [179] Y. Peng, C. Ji, Y. Chen, C. Huang, Y. Jiang, *Synth. Commun.* **2004**, *34*, 4325-4330.
- [180] K. Maeda, H. Kosaka, Y. Okami, H. Umezawa, *J. Antibiot.* **1953**, *6*, 140.
- [181] M. Kuroya, B. Takahashi, Y. Hinuma, T. Yashima, K. Watanabe, S. Hamada, *J. Antibiot.* **1954**, *7*, 58-59.
- [182] G. Koyama, Y. Iitaka, K. Maeda, H. Umezawa, *Tetrahedron Lett.* **1967**, *8*, 3587-3590.
- [183] N. Miyaoura, A. Suzuki, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1979**, 866-867.
- [184] M. A. Larsen, J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 4287-4299.
- [185] J. J. Li, *C-H Bond Activation in Organic Synthesis*, CRC Press, Boca Raton, **2015**.
- [186] P. Winter, Bachelorarbeit, TU Dortmund, **2007**.
- [187] M. Riedrich, *persönliche Mitteilungen, Laborjournale*.
- [188] H. Böhme, E. Mundlos, W. Lehnert, O.-E. Herboth, *Chem. Ber.* **1957**, *90*, 2008-2013.
- [189] K. C. Nicolaou, A. A. Estrada, S. H. Lee, G. C. Freestone, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 5490-5494; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 5364-5368.
- [190] R. L. Augustine, *Heterogeneous Catalysis for the Synthetic Chemist*, Marcel Dekker Inc., New York, **1996**.
- [191] K. Tangdenpaisal, W. Phakhodee, S. Ruchirawat, P. Ploypradith, *Tetrahedron* **2013**, *69*, 933-941.
- [192] D. Chen, C. Xu, J. Deng, C. Jiang, X. Wen, L. Kong, J. Zhang, H. Sun, *Tetrahedron* **2014**, *70*, 1975-1983.

- [193] M. Saudi, A. van Aerschot, *Molecules* **2013**, *18*, 8524.
- [194] R. G. Hiskey, E. L. Smithwick, *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 437-441.
- [195] K. Biggadike, D. C. Humber, B. Laundon, A. G. Long, M. V. J. Ramsay, *Tetrahedron* **1985**, *41*, 2025-2031.
- [196] E. F. De Medeiros, J. M. Herbert, R. J. K. Taylor, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1991**, 2725-2730.
- [197] D. A. Pearson, M. Blanchette, M. L. Baker, C. A. Guindon, *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 2739-2742.
- [198] M. M. Bowersnemia, M. M. Joullie, *Heterocycles* **1983**, *20*, 817-828.
- [199] J. A. Gomez-Vidal, R. B. Silverman, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 2481-2484.
- [200] X. Zhang, A. C. Schmitt, W. Jiang, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 5335-5338.
- [201] T. Kiho, M. Nakayama, K. Yasuda, S. Miyakoshi, M. Inukai, H. Kogen, *Bioorg. Med. Chem.* **2004**, *12*, 337-361.
- [202] S.-M. Yu, W.-X. Hong, Y. Wu, C.-L. Zhong, Z.-J. Yao, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 1124-1127.
- [203] E. J. Corey, N. H. Andersen, R. M. Carlson, J. Paust, E. Vedejs, I. Vlattas, R. E. K. Winter, *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 3245-3247.
- [204] M. J. Miller, *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 3131-3132.
- [205] À. López-Macià, J. C. Jiménez, M. Royo, E. Giralt, F. Albericio, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 11398-11401.
- [206] M. Royo, Jose C. Jiménez, A. López-Macià, E. Giralt, F. Albericio, *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, *2001*, 45-48.
- [207] J. C. Jiménez, N. Bayó, B. Chavarria, À. López-Macrà, M. Royo, E. Nicolas, E. Giralt, F. Albericio, *Lett. Pept. Sci.* **2002**, *9*, 135-141.
- [208] N. Bayó, J. C. Jiménez, L. Rivas, E. Nicolás, F. Albericio, *Chem. Eur. J.* **2003**, *9*, 1096-1103.
- [209] H. Sai, T. Ogiku, H. Ohmizu, *Synthesis* **2003**, *2003*, 0201-0204.
- [210] E. J. Corey, H. Cho, C. Rücker, D. H. Hua, *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 3455-3458.
- [211] M. Sakaitani, Y. Ohfuné, *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 5543-5546.
- [212] M. Sakaitani, Y. Ohfuné, *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 870-876.
- [213] P. F. Kruse, N. Geurkink, K. L. Grist, *J. Am. Chem. Soc.* **1954**, *76*, 5796-5797.

- [214] D. B. Dess, J. C. Martin, *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 4155-4156.
- [215] I. Raztsou, Masterarbeit, Friedrich-Schiller-Universität, Jena, **2016**.
- [216] M. Barber, J. H. Jones, M. J. Witty, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1979**, 2425-2428.
- [217] R. B. Woodward, K. Heusler, J. Gosteli, P. Naegeli, W. Oppolzer, R. Ramage, S. Ranganathan, H. Vorbrüggen, *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, *88*, 852-853.
- [218] D. S. Kemp, R. I. Carey, *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 3640-3646.
- [219] K. Schank, *Chem. Ber.* **1969**, *102*, 383-387.
- [220] H. Wojciechowska, R. Pawłowicz, R. Andruszkiewicz, J. Grzybowska, *Tetrahedron Lett.* **1978**, *19*, 4063-4064.
- [221] H. Ogura, O. Sato, K. Takeda, *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 4817-4818.
- [222] R. Andruszkiewicz, A. Czerwiński, *Synthesis* **1982**, *1982*, 968-969.
- [223] M. E. Fox, I. C. Lennon, G. Meek, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 2899-2902.
- [224] L. A. Carpino, J. Xia, A. El-Faham, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 54-61.
- [225] T. Hoeeg-Jensen, C. E. Olsen, A. Holm, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 1257-1263.
- [226] T. D. Nelson, R. D. Crouch, *Synthesis* **1996**, *1996*, 1031-1069.
- [227] R. D. Crouch, *Tetrahedron* **2004**, *60*, 5833-5871.
- [228] R. D. Crouch, *Tetrahedron* **2013**, *69*, 2383-2417.
- [229] G. Rousseau, B. Breit, *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 2498-2543; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 2450-2494.
- [230] H. B. Henbest, R. A. L. Wilson, *J. Chem. Soc.* **1957**, 1958-1965.
- [231] S. Winstein, J. Sonnenberg, *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, *83*, 3235-3244.
- [232] X. Zhang, K. N. Houk, *Acc. Chem. Res.* **2005**, *38*, 379-385.
- [233] A. H. Hoveyda, D. A. Evans, G. C. Fu, *Chem. Rev.* **1993**, *93*, 1307-1370.
- [234] Y.-Q. Zhang, N. Funken, P. Winterscheid, A. Gansäuer, *Angew. Chem.* **2015**, *127*, 7035-7038; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 6931-6934.
- [235] H. Gilman, R. L. Bebb, *J. Am. Chem. Soc.* **1939**, *61*, 109-112.
- [236] G. Wittig, G. Fuhrmann, *Chem. Ber.* **1940**, *73*, 1197-1218.
- [237] V. Snieckus, *Chem. Rev.* **1990**, *90*, 879-933.

- [238] M. Schlosser, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 380-398; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 376-393.
- [239] S. Florio, A. Salomone, *Synthesis* **2016**, *48*, 1993-2008.
- [240] N. Tezuka, K. Shimojo, K. Hirano, S. Komagawa, K. Yoshida, C. Wang, K. Miyamoto, T. Saito, R. Takita, M. Uchiyama, *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 9166-9171.
- [241] D. Krahn, Diplomarbeit, TU Dortmund, **2009**.
- [242] P. C. Sadek, C. J. Koester, L. D. Bowers, *J. Chromatogr. Sci.* **1987**, *25*, 489-493.
- [243] A. Schneegans, J. E. Gerock, *Zeit. Anal. Chem.* **1893**, *32*, 363-363.
- [244] H. Goldschmidt, V. Scholz, *Chem. Ber.* **1907**, *40*, 624-641.
- [245] L. Pekkarinen, E. Tommila, *Acta Chem. Scand.* **1959**, *13*, 1019-1030.
- [246] M. L. Bender, F. J. Kezdy, B. Zerner, *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, *85*, 3017-3024.
- [247] F. M. Menger, J. H. Smith, *J. Am. Chem. Soc.* **1969**, *91*, 5346-5349.
- [248] M. N. Khan, *Int. J. Chem. Kin.* **1987**, *19*, 415-434.
- [249] M. Niyaz Khan, A. A. Audu, *J. Phys. Org. Chem.* **1992**, *5*, 129-141.
- [250] G. T. Bourne, S. W. Golding, R. P. McGeary, W. D. F. Meutermans, A. Jones, G. R. Marshall, P. F. Alewood, M. L. Smythe, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 7706-7713.
- [251] R. Shen, C. T. Lin, E. J. Bowman, B. J. Bowman, J. A. Porco, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 3103-3106.
- [252] R. Shen, C. T. Lin, E. J. Bowman, B. J. Bowman, J. A. Porco, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 7889-7901.
- [253] S. Hanessian, R. R. Vakiti, S. Dorich, S. Banerjee, F. Lecomte, J. R. DelValle, J. Zhang, B. Deschênes-Simard, *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 3559-3562; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 3497-3500.
- [254] R. J. Sharpe, J. T. Malinowski, J. S. Johnson, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 17990-17998.
- [255] A. Albert, J. N. Phillips, *J. Chem. Soc.* **1956**, 1294-1304.
- [256] F. E. Scully, J. Hoigné, *Chemosphere* **1987**, *16*, 681-694.
- [257] C. Melander, D. A. Horne, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 9295-9297.
- [258] H. Ogawara, K. Maeda, G. Koyama, H. Naganawa, H. Umezawa, *Chem. Pharm. Bull.* **1968**, *16*, 679-687.

- [259] T. A. Mukhtar, G. D. Wright, *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 529-542.
- [260] T. T. Huang, Y. M. Wang, J. Yin, Y. H. Du, M. F. Tao, J. Xu, W. Q. Chen, S. J. Lin, Z. X. Deng, *J. Biol. Chem.* **2011**, *286*, 20648-20657.
- [261] M. Kinoshita, M. Nakata, K. Takarada, K. Tatsuta, *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 7419-7422.
- [262] R. C. Hartkoorn, C. Sala, J. Neres, F. Pojer, S. Magnet, R. Mukherjee, S. Uplekar, S. Boy-Röttger, K. H. Altmann, S. T. Cole, *EMBO Mol. Med.* **2012**, *4*, 1032-1042.
- [263] K. Takayama, C. Wang, G. S. Besra, *Clinic. Microbiol. Rev.* **2005**, *18*, 81-101.
- [264] R. C. Hartkoorn, F. Pojer, J. A. Read, H. Gingell, J. Neres, O. P. Horlacher, K.-H. Altmann, S. T. Cole, *Nat. Chem. Biol.* **2014**, *10*, 96-98.
- [265] O. P. Horlacher, Dissertation, ETH Zürich, **2014**, DOI: 10.3929/ethz-a-010186540.
- [266] H.-D. Arndt, K.-H. Altmann *et al.*, in *Vorbereitung*.
- [267] J. Renou, M. Loiodice, M. Arboleas, R. Baati, L. Jean, F. Nachon, P.-Y. Renard, *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 3947-3950.
- [268] A.-L. Gérard, A. Bouillon, C. Mahatsekake, V. Collot, S. Rault, *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 4665-4669.
- [269] M. C. Jetter, A. B. Reitz, *Synthesis* **1998**, 829-831.
- [270] M. Tamura, Y. Ise, Y. Okajima, N. Nishiwaki, M. Ariga, *Synthesis* **2006**, 3453-3461.
- [271] M. E. Voss, C. M. Beer, S. A. Mitchell, P. A. Blomgren, P. E. Zhichkin, *Tetrahedron* **2008**, *64*, 645-651.
- [272] J. Roppe, N. D. Smith, D. Huang, L. Tehrani, B. Wang, J. Anderson, J. Brodtkin, J. Chung, X. Jiang, C. King, B. Munoz, M. A. Varney, P. Prasit, N. D. P. Cosford, *J. Med. Chem.* **2004**, *47*, 4645-4648.
- [273] Z. P. Demko, K. B. Sharpless, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 7945-7950.
- [274] C. R. Rice, S. Worl, J. C. Jeffrey, R. L. Paul, M. D. Ward, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **2001**, 550-559.
- [275] J. A. Joule, K. Mills, *Heterocyclic Chemistry*, Wiley, West Sussex, **2010**.
- [276] K. Sonogashira, Y. Tohda, N. Hagihara, *Tetrahedron Lett.* **1975**, *16*, 4467-4470.
- [277] T. Jin, S. Kamijo, Y. Yamamoto, *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 3789-3791.
- [278] T. Verdet, G. Mercey, N. Correa, L. Jean, P.-Y. Renard, *Tetrahedron* **2011**, *67*, 8757-8762.

- [279] M. E. Logan, M. E. Oinen, *Organometallics* **2006**, *25*, 1052-1054.
- [280] F. Paul, J. Patt, J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 5969-5970.
- [281] J. J. Hirner, M. J. Zacuto, *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 4989-4993.
- [282] G. Chelucci, S. Figus, *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2014**, *393*, 191-209.
- [283] D. F. Fischer, R. Sarpong, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 5926-5927.
- [284] L. Zhao, C. Tsukano, E. Kwon, Y. Takemoto, M. Hirama, *Angew. Chem.* **2013**, *125*, 1766-1769; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 1722-1725.
- [285] J. N. Newton, D. F. Fischer, R. Sarpong, *Angew. Chem.* **2013**, *125*, 1770-1774; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 1726-1730.
- [286] H. Serizawa, K. Aikawa, K. Mikami, *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 17692-17697.
- [287] D. C. Pryde, L. H. Jones, D. P. Gervais, D. R. Stead, D. C. Blakemore, M. D. Selby, A. D. Brown, J. W. Coe, M. Badland, D. M. Beal, R. Glen, Y. Wharton, G. J. Miller, P. White, N. L. Zhang, M. Benoit, K. Robertson, J. R. Merson, H. L. Davis, M. J. McCluskie, *Plos One* **2013**, *8*, 1-16.
- [288] I. A. I. Mkhaliid, J. H. Barnard, T. B. Marder, J. M. Murphy, J. F. Hartwig, *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 890-931.
- [289] J. F. Hartwig, *Acc. Chem. Res.* **2012**, *45*, 864-873.
- [290] J. Yamaguchi, A. D. Yamaguchi, K. Itami, *Angew. Chem.* **2012**, *124*, 9092-9142; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 8960-9009.
- [291] A. S. Voisin, A. Bouillon, J.-C. Lancelot, S. Rault, *Tetrahedron* **2005**, *61*, 1417-1421.
- [292] K. Amaike, K. Itami, J. Yamaguchi, *Chem. Eur. J.* **2016**, *22*, 4384-4388.
- [293] C. Napoli, L. J. Ignarro, *Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol.* **2003**, *43*, 97-123.
- [294] B. E. Mann, R. Motterlini, *Chem. Commun.* **2007**, 4197-4208.
- [295] U. Schatzschneider, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2010**, *2010*, 1451-1467.
- [296] R. Motterlini, L. E. Otterbein, *Nat. Rev. Drug. Discov.* **2010**, *9*, 728-743.
- [297] G. Gasser, N. Metzler-Nolte, *Curr. Opin. Chem. Bio.* **2012**, *16*, 84-91.
- [298] S. H. Heinemann, T. Hoshi, M. Westerhausen, A. Schiller, *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 3644-3660.
- [299] J. Marhenke, K. Trevino, C. Works, *Coordin. Chem. Rev.* **2016**, *306*, Part 2, 533-543.

- [300] P. G. Wang, M. Xian, X. Tang, X. Wu, Z. Wen, T. Cai, A. J. Janczuk, *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 1091-1134.
- [301] B. J. Heilman, M. A. Gonzalez, P. K. Mascharak, in *Progress in Inorganic Chemistry Vol. 58*, John Wiley & Sons, Inc., **2014**, 185-224.
- [302] N. L. Fry, B. J. Heilman, P. K. Mascharak, *Inorg. Chem.* **2011**, *50*, 317-324.
- [303] N. L. Fry, M. J. Rose, D. L. Rogow, C. Nyitray, M. Kaur, P. K. Mascharak, *Inorg. Chem.* **2010**, *49*, 1487-1495.
- [304] A. K. Patra, M. J. Rose, K. A. Murphy, M. M. Olmstead, P. K. Mascharak, *Inorg. Chem.* **2004**, *43*, 4487-4495.
- [305] M. J. Rose, N. L. Fry, R. Marlow, L. Hinck, P. K. Mascharak, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 8834-8846.
- [306] M. J. Rose, M. M. Olmstead, P. K. Mascharak, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 5342-5343.
- [307] A. M. Smith, M. C. Mancini, S. Nie, *Nat. Nanotech.* **2009**, *4*, 710-711.
- [308] K. G. McLure, P. R. Young, US 20130281396, **2013**.
- [309] P. S. Fier, J. F. Hartwig, *Science* **2013**, *342*, 956-960.
- [310] P. S. Fier, J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 10139-10147.
- [311] K. P. Wojtas, J.-Y. Lu, D. Krahn, H.-D. Arndt, *Chem. Asian J.* **2016**, *11*, 2859-2862.
- [312] R. K. Boeckman, Jr., P. Shao, J. J. Mullins, *Org. Synth.* **2000**, *77*, 141-152.
- [313] D. W. Robbins, J. F. Hartwig, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 4266-4269.
- [314] S. M. Preshlock, D. L. Plattner, P. E. Maligres, S. W. Krska, R. E. Maleczka, M. R. Smith, *Angew. Chem.* **2013**, *125*, 13153-13157; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 12915-12919.
- [315] J. Takagi, K. Sato, J. F. Hartwig, T. Ishiyama, N. Miyaura, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 5649-5651.
- [316] G. Hobbs, C. Frazer, D. J. Gardner, J. Cullum, S. Oliver, *App. Microbiol. Biotechnol.* **1989**, *31*, 272-277.
- [317] M. D. Shepherd, M. K. Kharel, M. A. Bosserman, J. Rohr, in *Current Protocols in Microbiology*, John Wiley & Sons, Inc., **2005**.
- [318] M. J. Amoroso, D. Schubert, P. Mitscherlich, P. Schumann, E. Kothe, *J. Basic Microbiol.* **2000**, *40*, 295-301.

- [319] A. W. J. Logan, J. S. Parker, M. S. Hallside, J. W. Burton, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 2940-2943.
- [320] L. Feliu, W. Ajana, J. A. Joule, F. LopezCalahorra, M. Alvarez, *Heterocycles* **1997**, *45*, 1299-1308.
- [321] R. Boulahjar, A. Ouach, C. Matteo, S. Bourg, M. Ravache, R. I. Guével, S. Marionneau, T. Oullier, O. Lozach, L. Meijer, C. Guguen-Guillouzo, S. Lazar, M. Akssira, Y. Troin, G. Guillaumet, S. Routier, *J. Med. Chem.* **2012**, *55*, 9589-9606.
- [322] E. V. Brown, M. B. Shambhu, *J. Org. Chem.* **1971**, *36*, 2002-2004.

11 Analytische Daten

11.1 Daten zu den Einkristall-Röntgenstrukturanalysen

Tabelle 11.1: Kristallographische Daten und Details zur Verfeinerung der Einkristall-Röntgenstrukturanalyse von **156**.

Verbindung	156
Formel	C ₁₄ H ₁₂ N ₂ O ₆ S
Molekulargewicht [g·mol ⁻¹]	336.32
Wellenlänge λ [Å]	0.71073
Temperatur T [K]	133 (2)
Kristallsystem	Monoklin
Kristallgröße [mm]	0.06x0.06x0.04
Raumgruppe	P2 ₁
Zellparameter a [Å]	9.9314(4)
b [Å]	6.7256(2)
c [Å]	11.6925(5)
α [°]	90
β [°]	106.475(2)
γ [°]	90
Volumen V [Å ³]	748.93(5)
Formeleinheiten Z pro Elementarzelle	2
Dichte $\rho_{\text{calcd.}}$ [g·cm ⁻³]	1.491
Absorptionskoeffizient μ [mm ⁻¹]	0.250
$F(000)$	348
θ -Bereich [°]	2.38-27.48
Index-Bereich	-12 $\leq h \leq$ 12 -8 $\leq k \leq$ 8 -15 $\leq l \leq$ 13
Gemessene Reflexe	4400
Vollständigkeit θ_{max} [%]	98.9
Unabhängige Reflexe (R_{int})	3193 ($R_{\text{int}} = 0.0199$)
Verfeinerungsparameter/Fixierungen	256/1
Absorptionskorrektur	Keine
Gewichteter Zuverlässigkeitsfaktor $wR_2^{(a)}$	0.0844
(alle Daten, gegen F_o^2)	
Zuverlässigkeitsfaktor $R_1 [I > 2\sigma(I)]^{(a)}$	0.0342
Gütefaktor $S^{(b)}$	1.085
Restelektronendichte [e·Å ⁻³]	0.276/-0.190
Interne Messnummer	FO4763

$$(a) R_1 = \frac{\sum ||F_o| - |F_c||}{\sum |F_o|}, wR_2 = \sqrt{\frac{\sum [w(F_o^2 - F_c^2)^2]}{\sum [w(F_o^2)^2]}} \text{ mit } w^{-1} = \sigma^2(F_o^2) + (aP)^2; (b) S = \sqrt{\frac{\sum [w(F_o^2 - F_c^2)^2]}{N_o - N_p}}$$

Tabelle 11.2: Kristallographische Daten und Details zur Verfeinerung der Einkristall-Röntgenstrukturanalyse von **66**.

Verbindung	66
Formel	C ₁₄ H ₁₂ N ₂ O ₆ S
Molekulargewicht [g·mol ⁻¹]	336.32
Wellenlänge λ [Å]	0.71073
Temperatur T [K]	133 (2)
Kristallsystem	Monoklin
Kristallgröße [mm]	0.056x0.02x0.02
Raumgruppe	P2 ₁ /c
Zellparameter a [Å]	17.3568(9)
b [Å]	4.7355(3)
c [Å]	17.1697(9)
α [°]	90
β [°]	91.352(3)
γ [°]	90
Volumen V [Å ³]	1410.84(14)
Formeleinheiten Z pro Elementarzelle	4
Dichte $\rho_{\text{calcd.}}$ [g·cm ⁻³]	1.583
Absorptionskoeffizient μ [mm ⁻¹]	0.265
$F(000)$	696
θ -Bereich [°]	2.35-25.68
Index-Bereich	-21 $\leq h \leq$ 21 -3 $\leq k \leq$ 5 -20 $\leq l \leq$ 20
Gemessene Reflexe	11098
Vollständigkeit θ_{max} [%]	99.8
Unabhängige Reflexe (R_{int})	2677 ($R_{\text{int}} = 0.0095$)
Verfeinerungsparameter	215
Absorptionskorrektur	semi-empirisch
Gewichteter Zuverlässigkeitsfaktor $wR_2^{(a)}$ (alle Daten, gegen F_o^2)	0.1954
Zuverlässigkeitsfaktor R_1 [$I > 2\sigma(I)$] ^(a)	0.0800
Gütefaktor $S^{(b)}$	1.104
Restelektronendichte [e·Å ⁻³]	0.514/-0.497
Interne Messnummer	FO5595

$$(a) R_1 = \frac{\sum ||F_o| - |F_c||}{\sum |F_o|}, wR_2 = \sqrt{\frac{\sum [w(F_o^2 - F_c^2)^2]}{\sum [w(F_o^2)^2]}} \text{ mit } w^{-1} = \sigma^2(F_o^2) + (aP)^2; (b) S = \sqrt{\frac{\sum [w(F_o^2 - F_c^2)^2]}{N_o - N_p}}$$

11.2 Spektren zur Totalsynthese von Nosiheptid

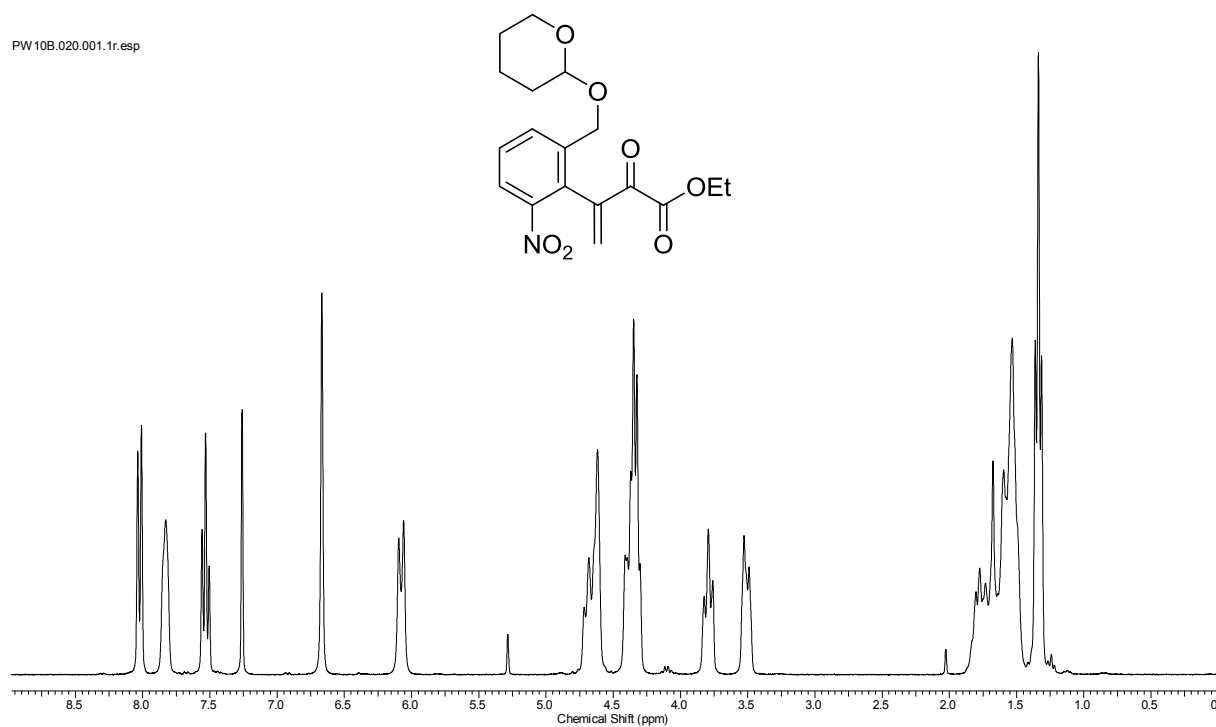


Abbildung 11.1: ^1H -NMR-Spektrum des α -Ketoesters **118** (300 MHz, CDCl_3).

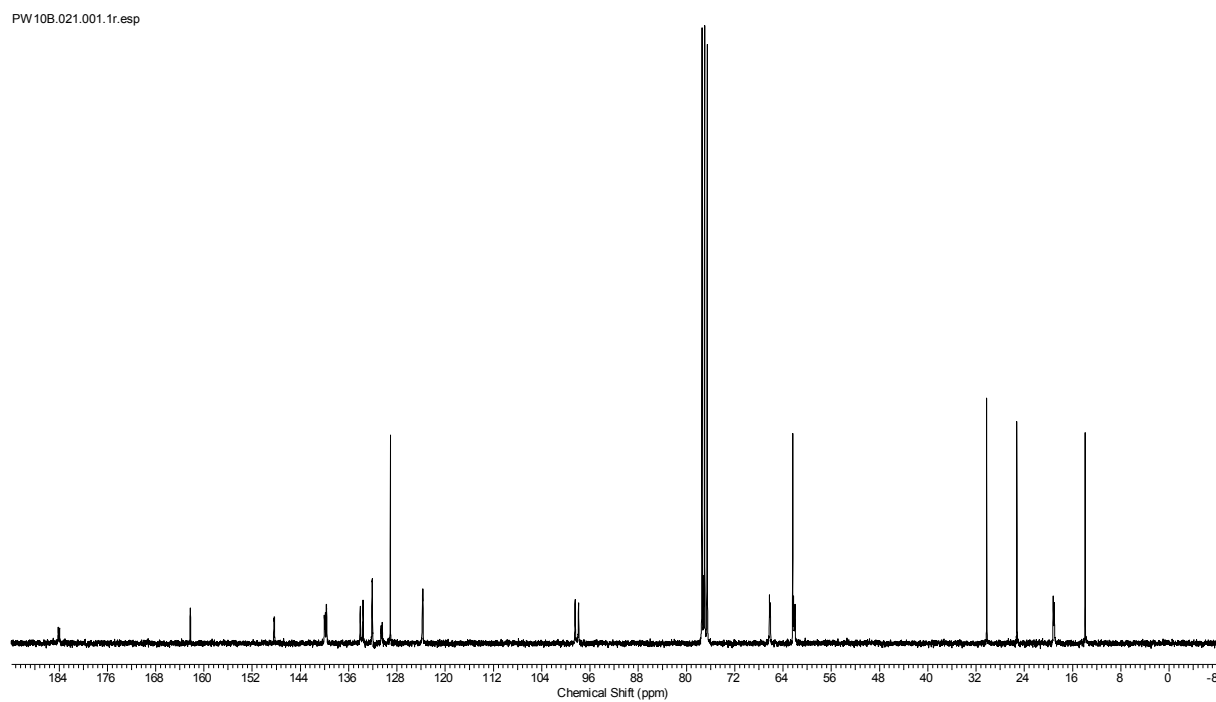


Abbildung 11.2: ^{13}C -NMR-Spektrum des α -Ketoesters **118** (75 MHz, CDCl_3).

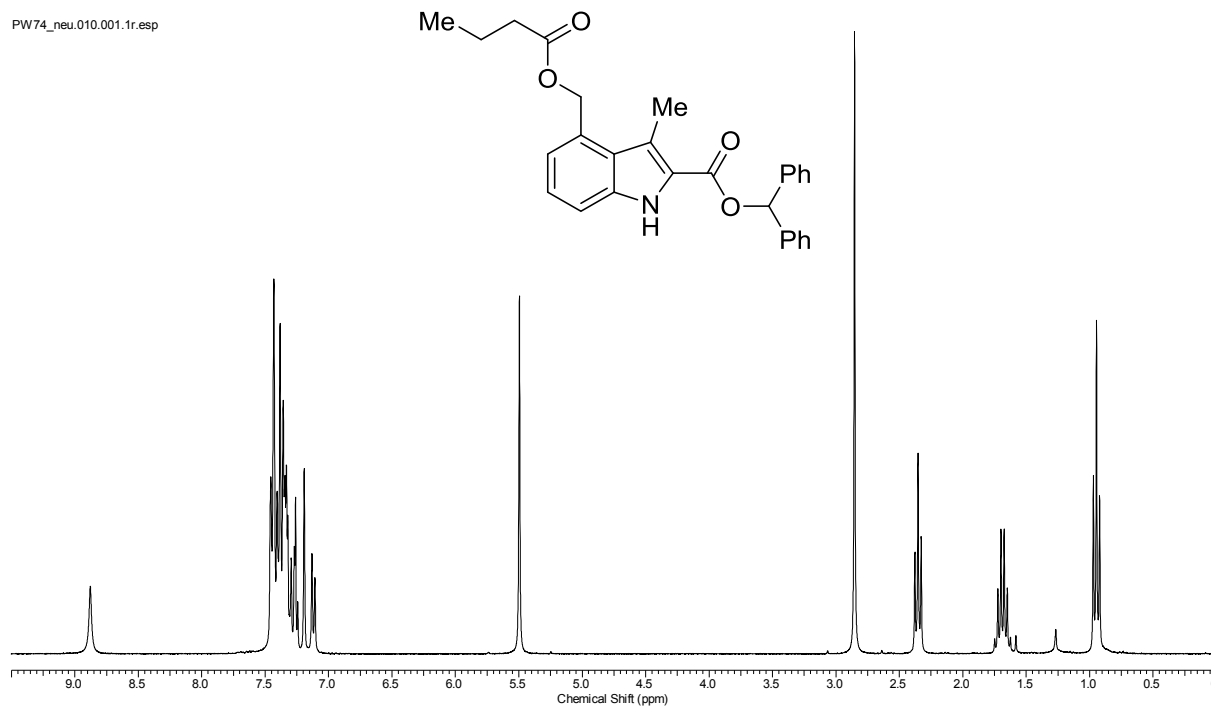


Abbildung 11.3: ^1H -NMR-Spektrum des Buttersäureesters **132** (300 MHz, CDCl_3).

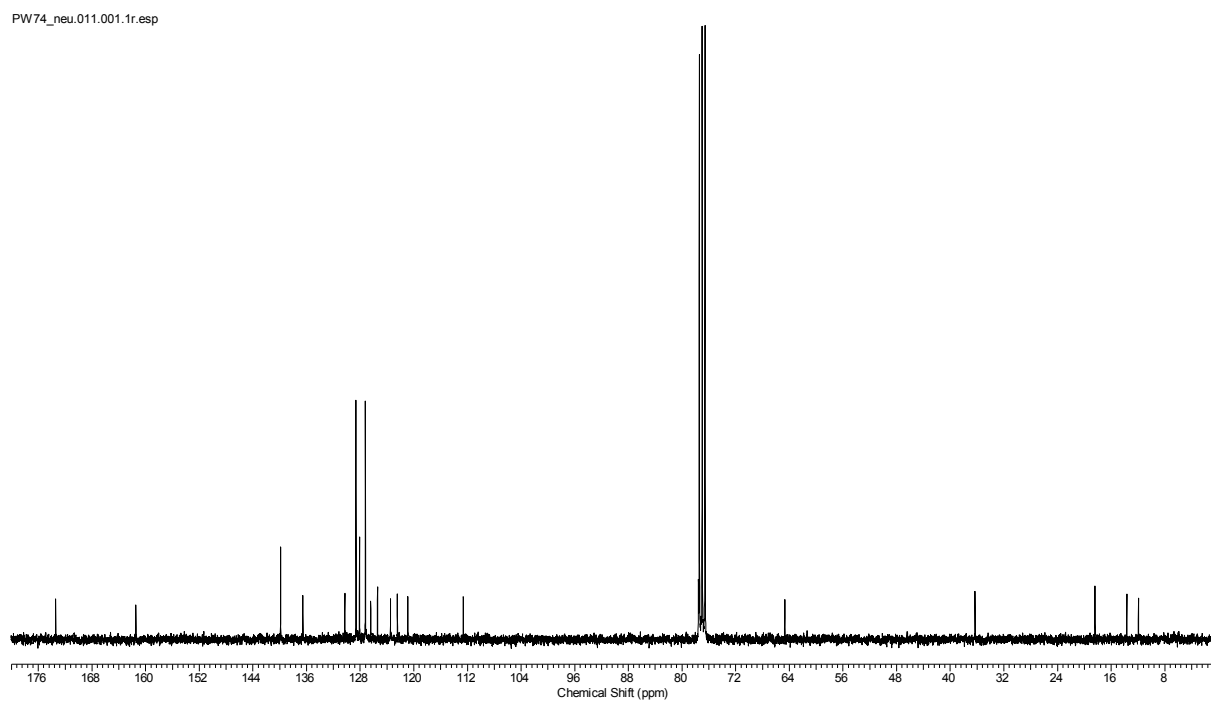


Abbildung 11.4: ^{13}C -NMR-Spektrum des Buttersäureesters **132** (75 MHz, CDCl_3).

11.2 Spektren zur Totalsynthese von Nosiheptid

PW-57.010.001.1r.esp

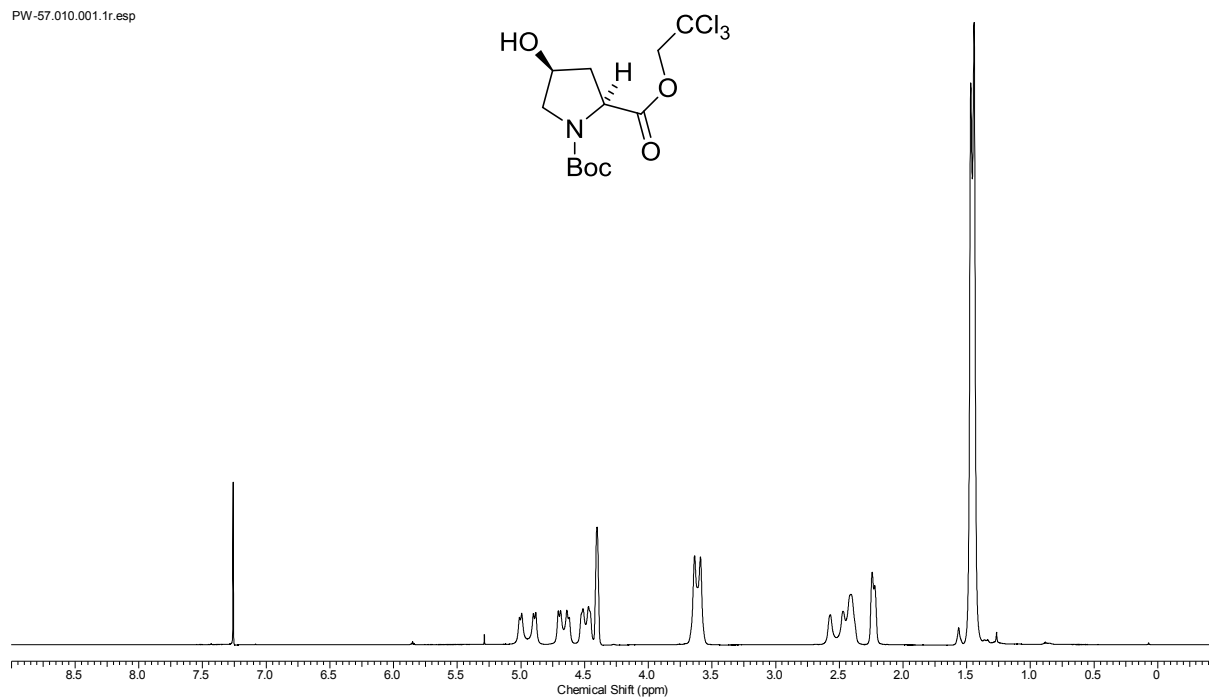


Abbildung 11.5: ¹H-NMR-Spektrum des 4-Hydroxypyrrolidins **136** (600 MHz, CDCl₃, 323 K).

PW-57.011.001.1r.esp

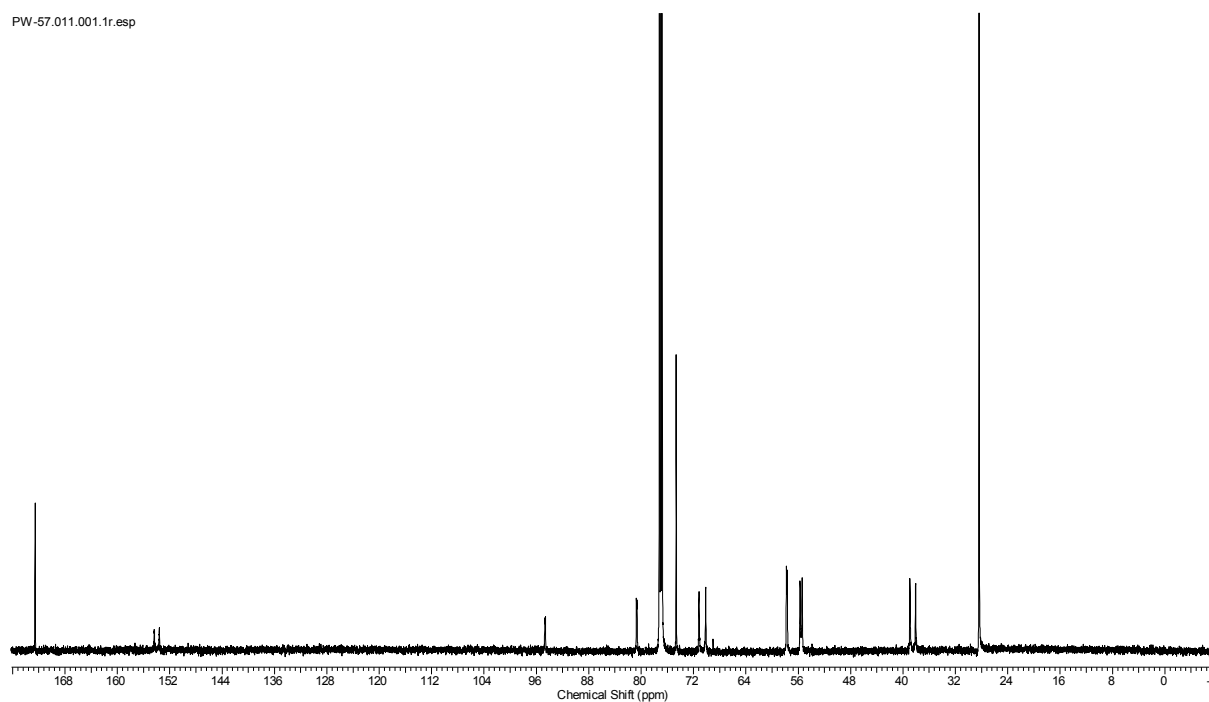
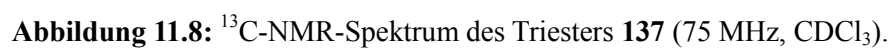
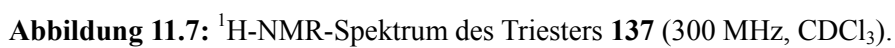


Abbildung 11.6: ¹³C-NMR-Spektrum des 4-Hydroxypyrrolidins **136** (150 MHz, CDCl₃, 323 K).



11.2 Spektren zur Totalsynthese von Nosiheptid

PW24.5.010.001.1r.esp

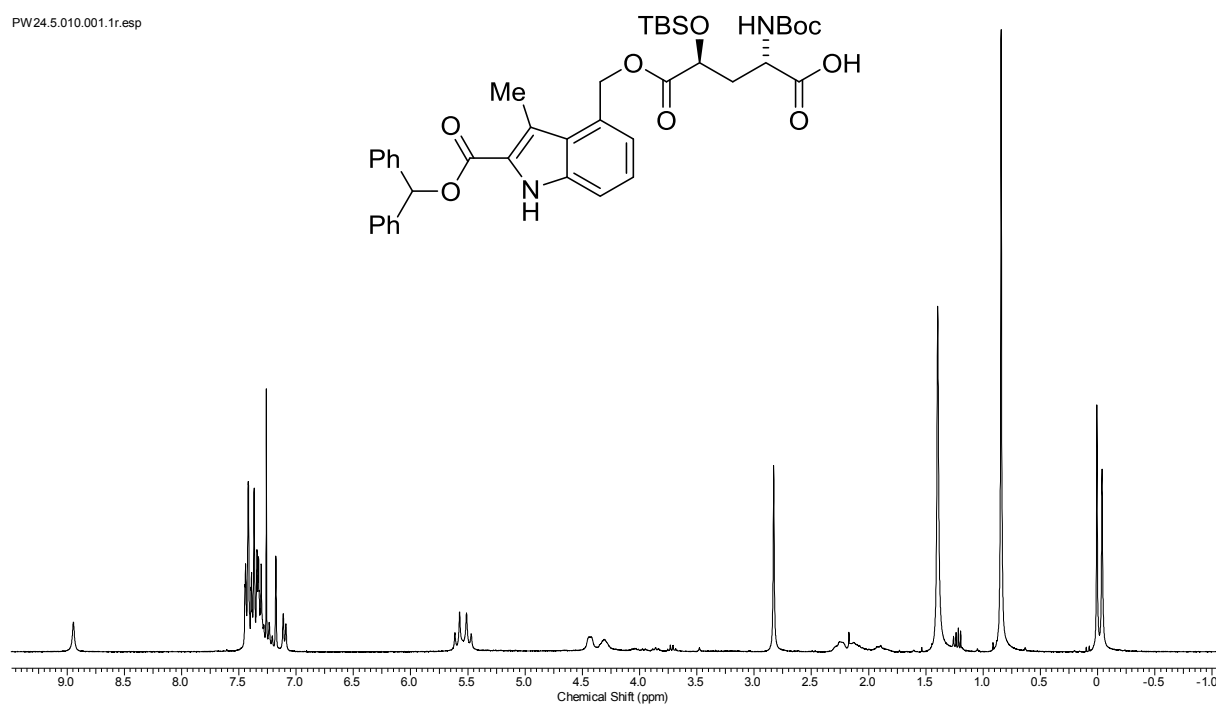


Abbildung 11.9: ^1H -NMR-Spektrum des Glutaminsäure-Derivats **138** (300 MHz, CDCl_3).

PW24.5_new.011.001.1r.esp

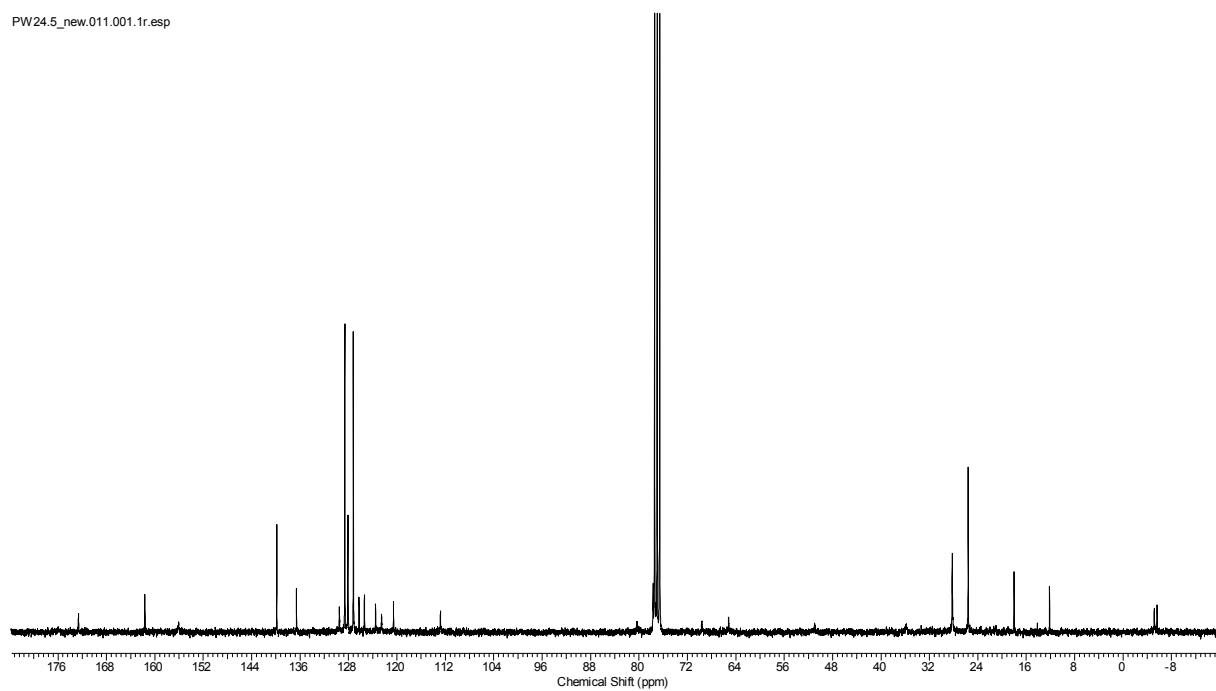


Abbildung 11.10: ^{13}C -NMR-Spektrum des Glutaminsäure-Derivats **138** (75 MHz, CDCl_3).

PW27.010.001.1r.esp

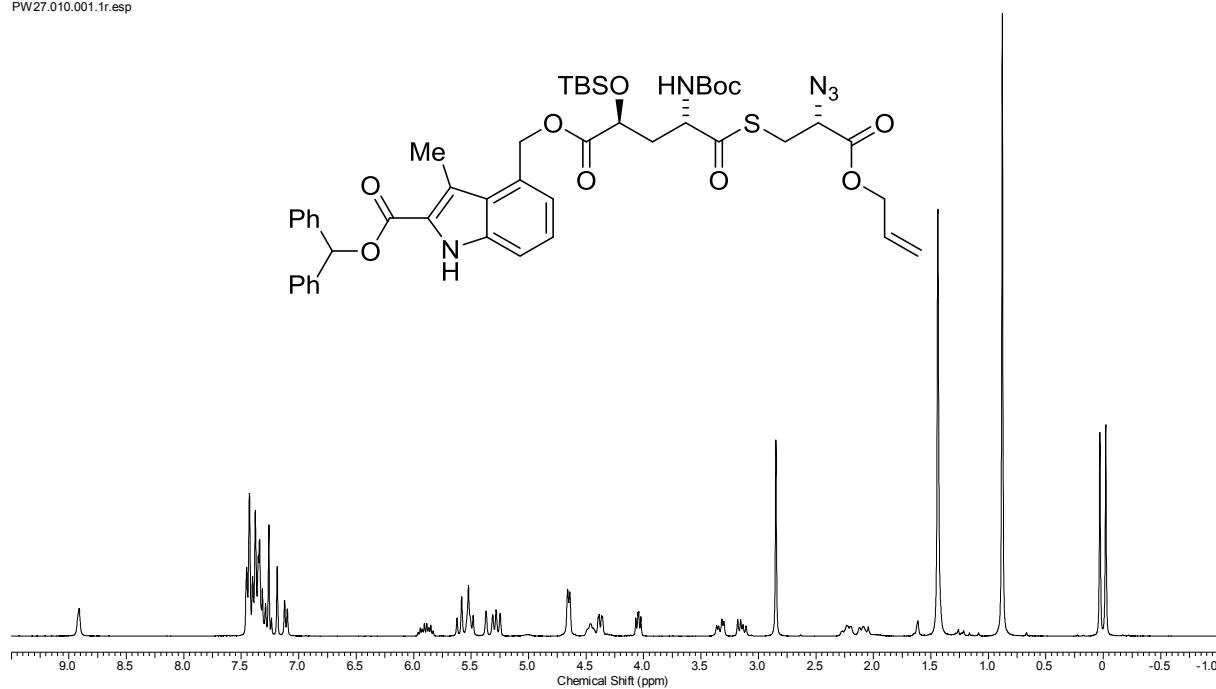


Abbildung 11.11: ^1H -NMR-Spektrum des Thioesters **139** (300 MHz, CDCl_3).

PW27.011.001.1r.esp

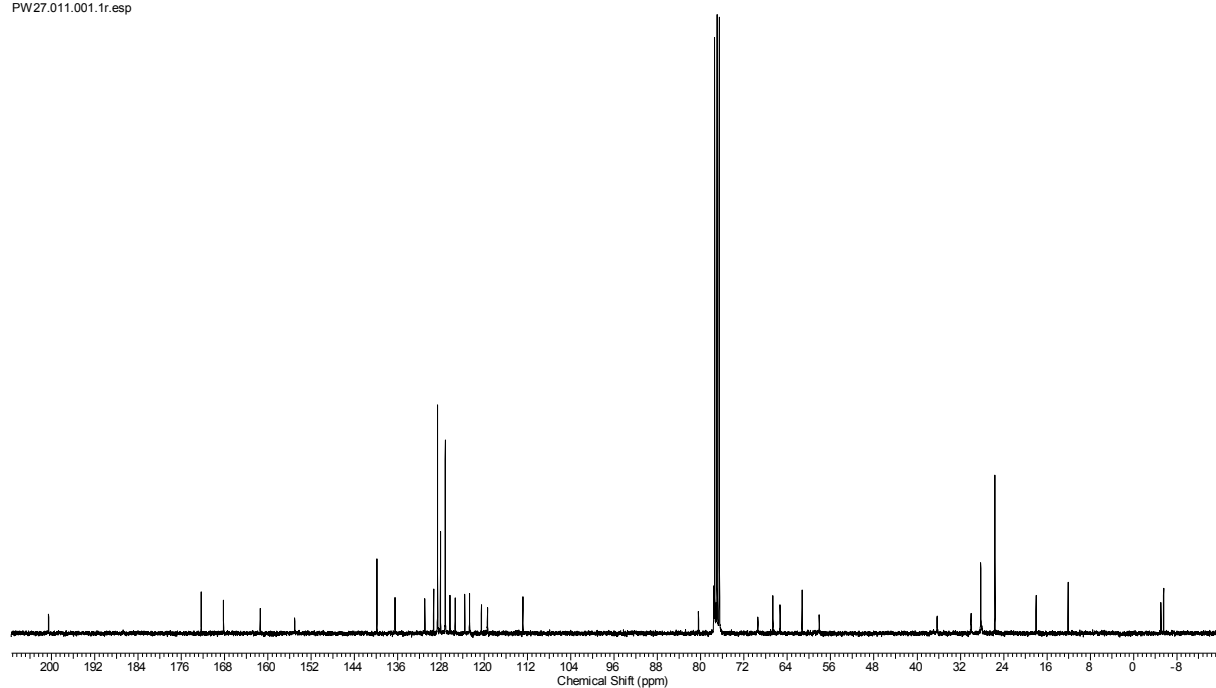


Abbildung 11.12: ^{13}C -NMR-Spektrum des Thioesters **139** (75 MHz, CDCl_3).

11.2 Spektren zur Totalsynthese von Nosiheptid

PW28.3.010.001.1r.esp

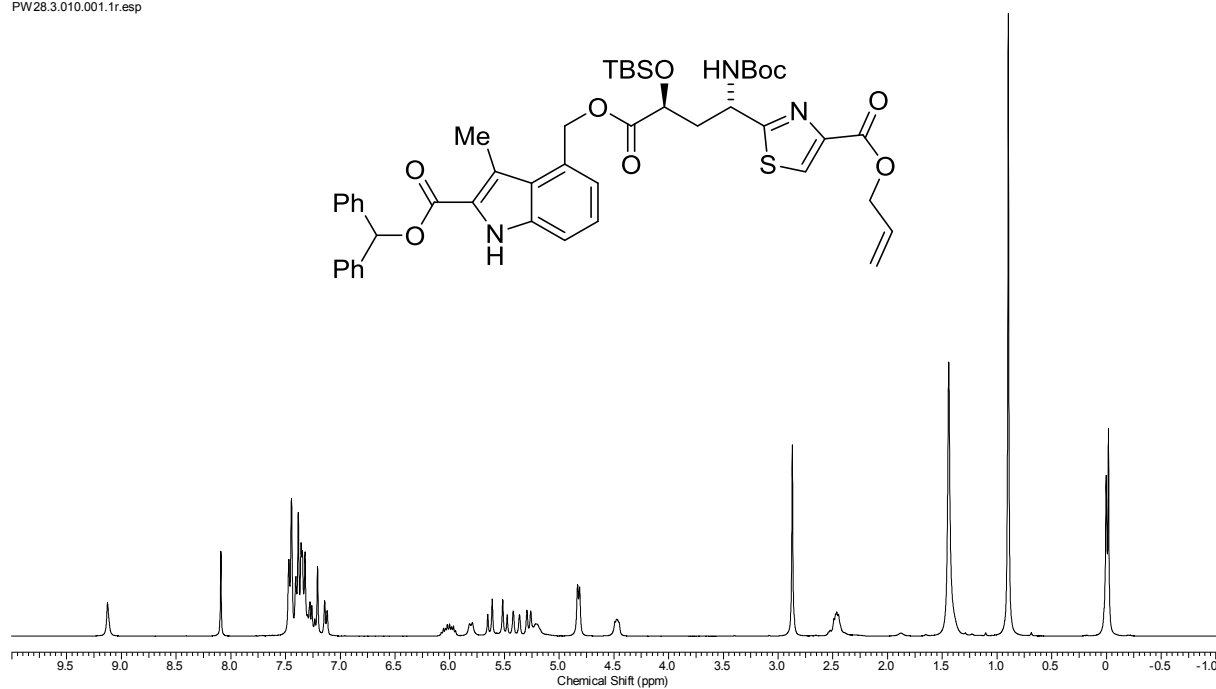


Abbildung 11.13: ^1H -NMR-Spektrum des Thiazols **95** (300 MHz, CDCl_3).

PW28.3.011.001.1r.esp

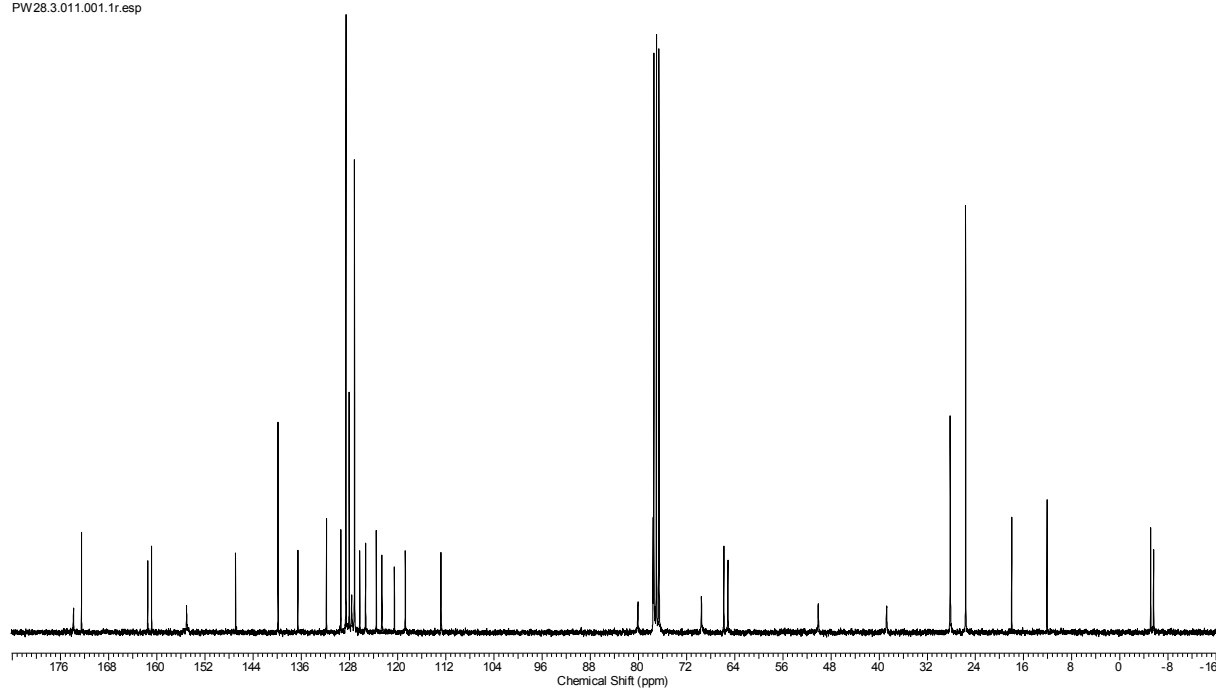
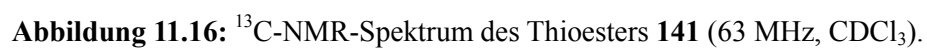
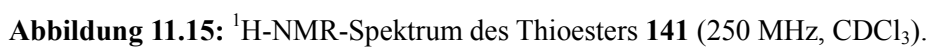


Abbildung 11.14: ^{13}C -NMR-Spektrum des Thioesters **95** (75 MHz, CDCl_3).



11.2 Spektren zur Totalsynthese von Nosiheptid

PW43_TBS.020.001.1r.esp

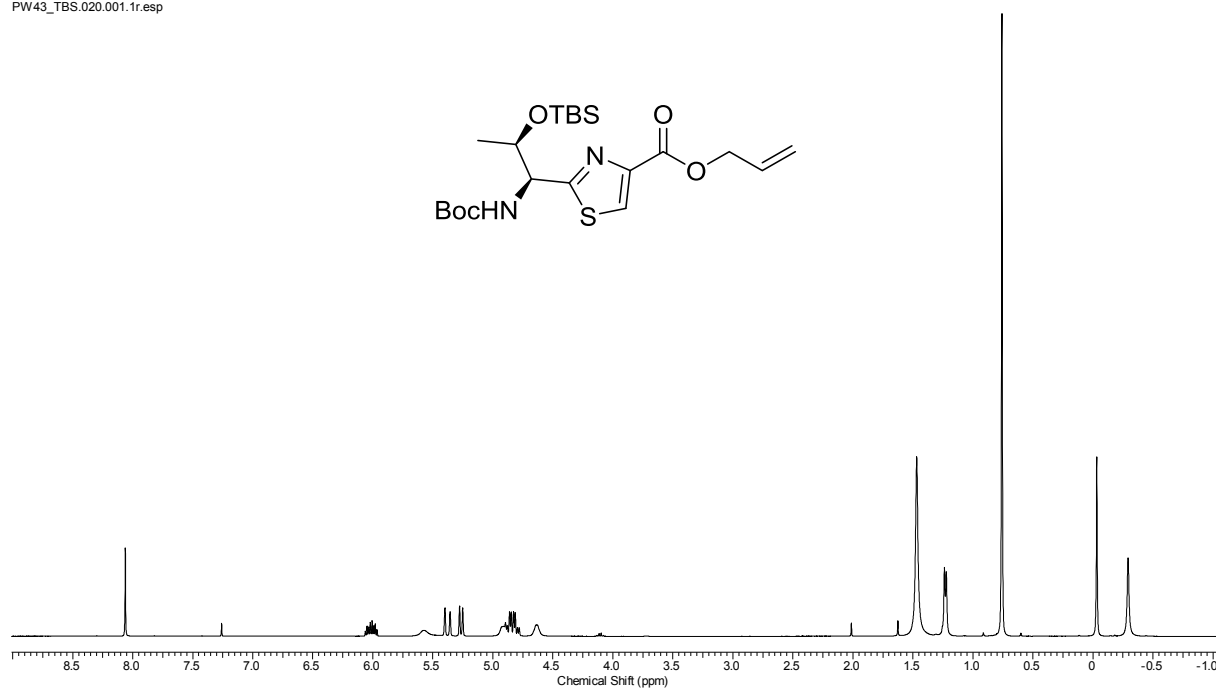


Abbildung 11.17: ^1H -NMR-Spektrum des Thiazols **142** (400 MHz, CDCl_3).

PW43_TBS.011.001.1r.esp

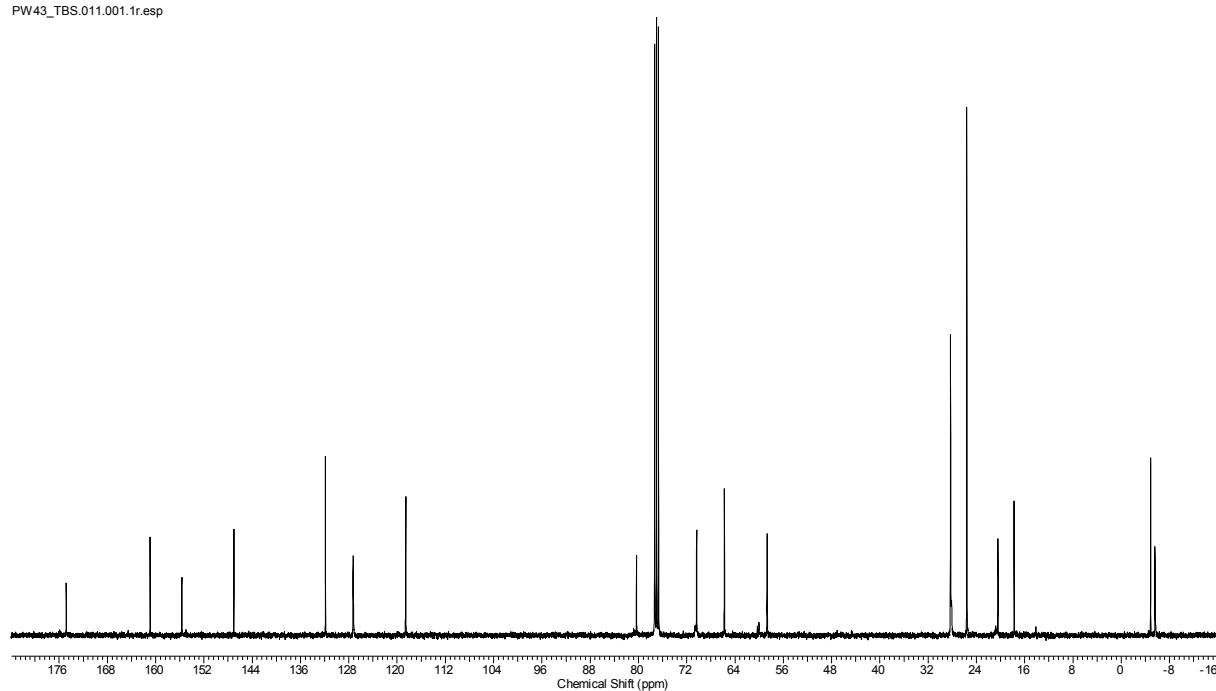


Abbildung 11.18: ^{13}C -NMR-Spektrum des Thiazols **142** (100 MHz, CDCl_3).

PW33.010.001.1r.esp

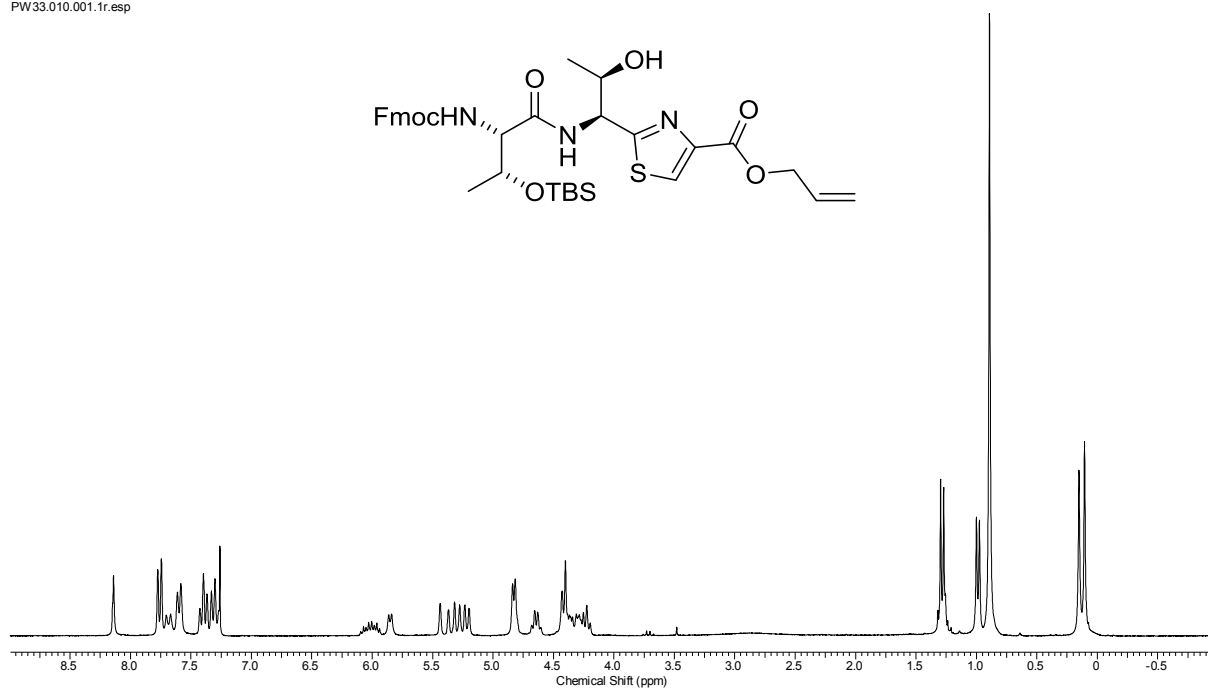


Abbildung 11.19: ^1H -NMR-Spektrum des Thiazols **144** (250 MHz, CDCl_3).

PW33.011.001.1r.esp

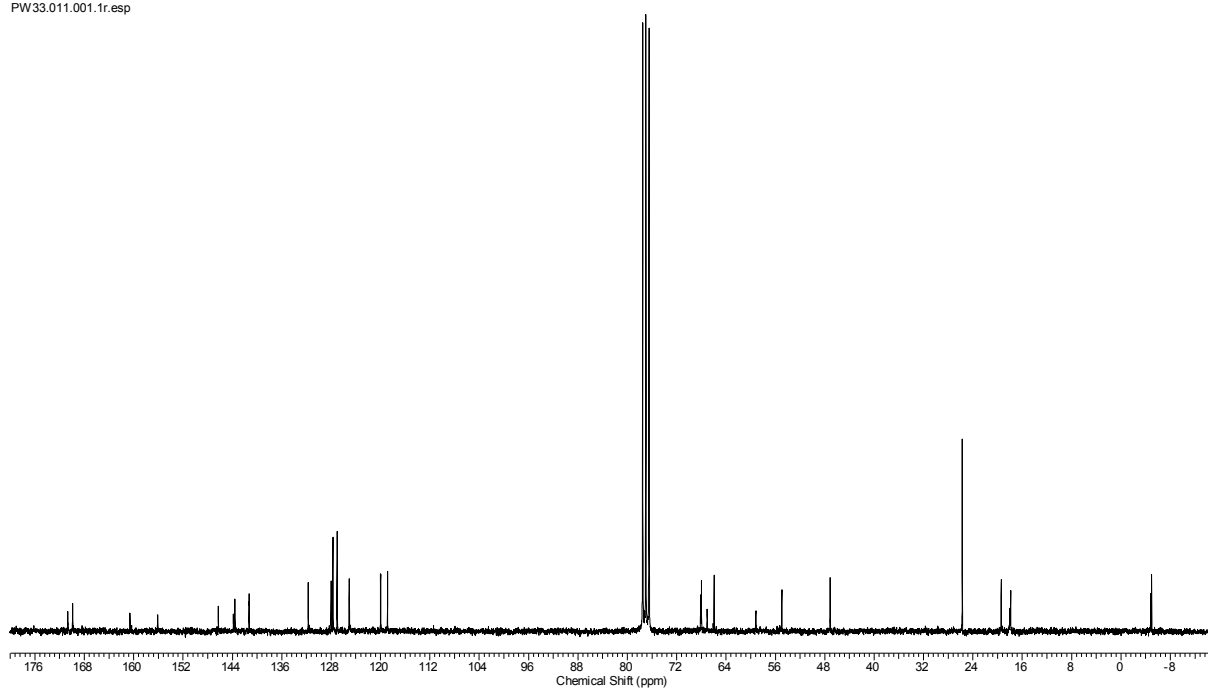


Abbildung 11.20: ^{13}C -NMR-Spektrum des Thiazols **144** (63 MHz, CDCl_3).

11.2 Spektren zur Totalsynthese von Nosiheptid

PW36.3.080.001.1r.esp

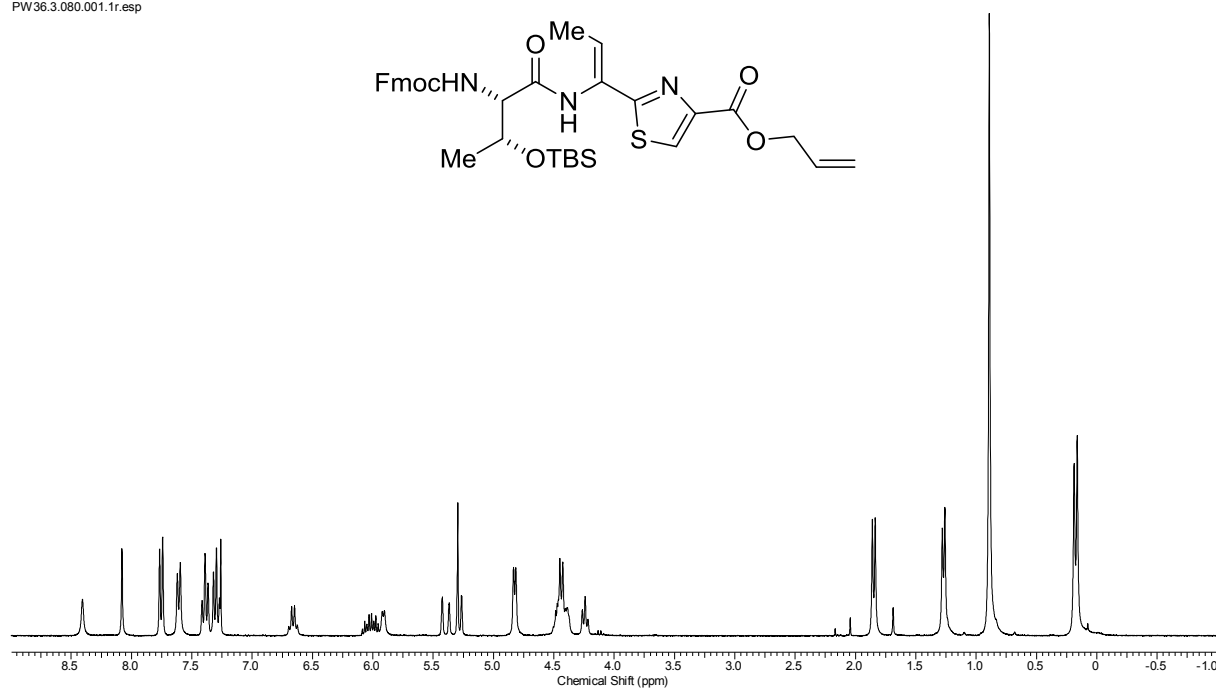


Abbildung 11.21: ^1H -NMR-Spektrum des Thiazols **145** (300 MHz, CDCl_3).

PW36.3.011.001.1r.esp

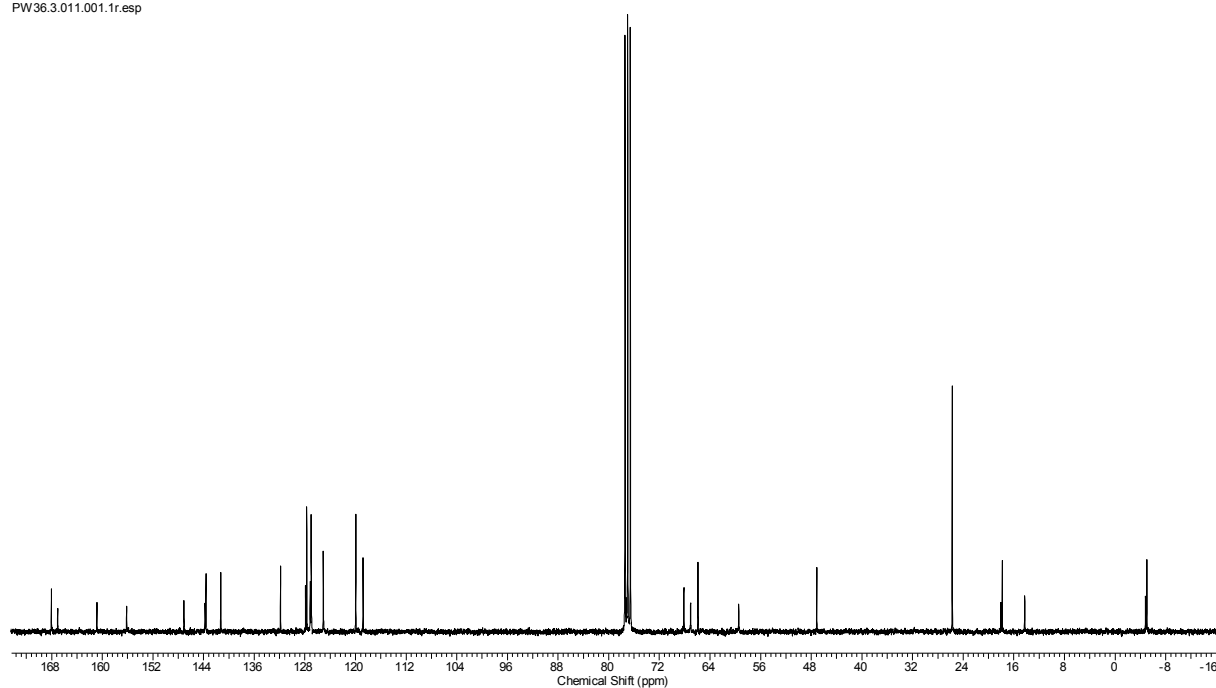


Abbildung 11.22: ^{13}C -NMR-Spektrum des Thiazols **145** (75 MHz, CDCl_3).

PW82.4.010.001.1r.esp

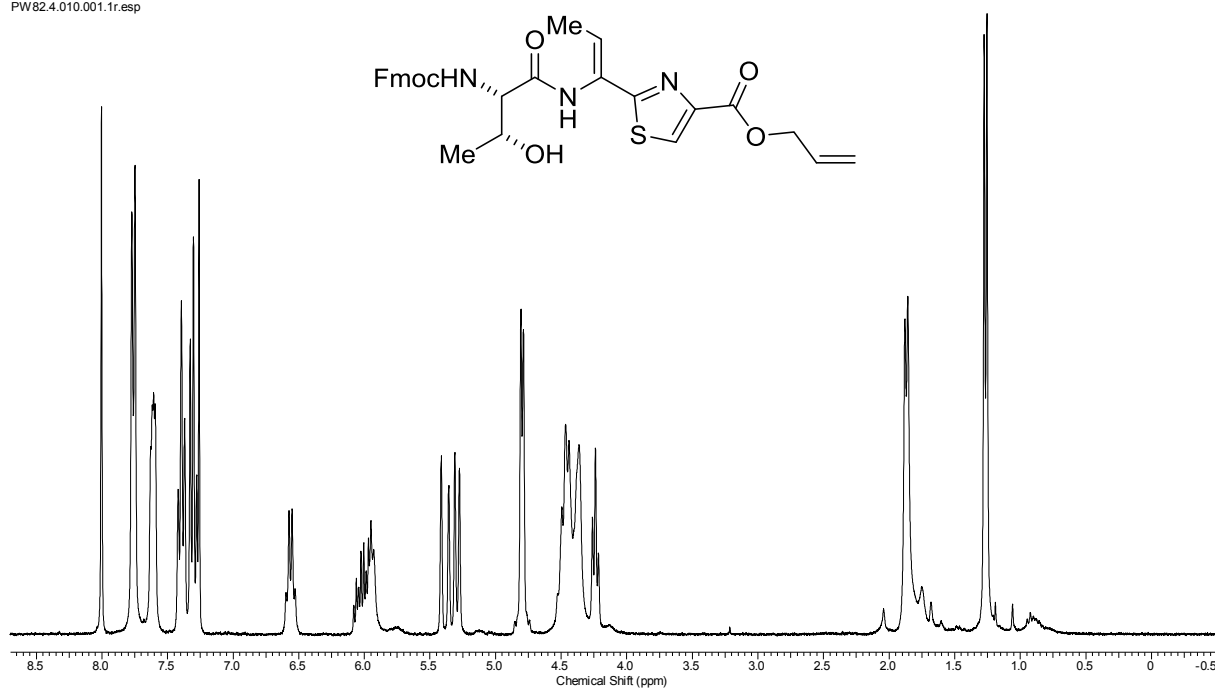


Abbildung 11.23: ¹H-NMR-Spektrum des Thiazols **146** (300 MHz, CDCl₃).

PW82.4.011.001.1r.esp

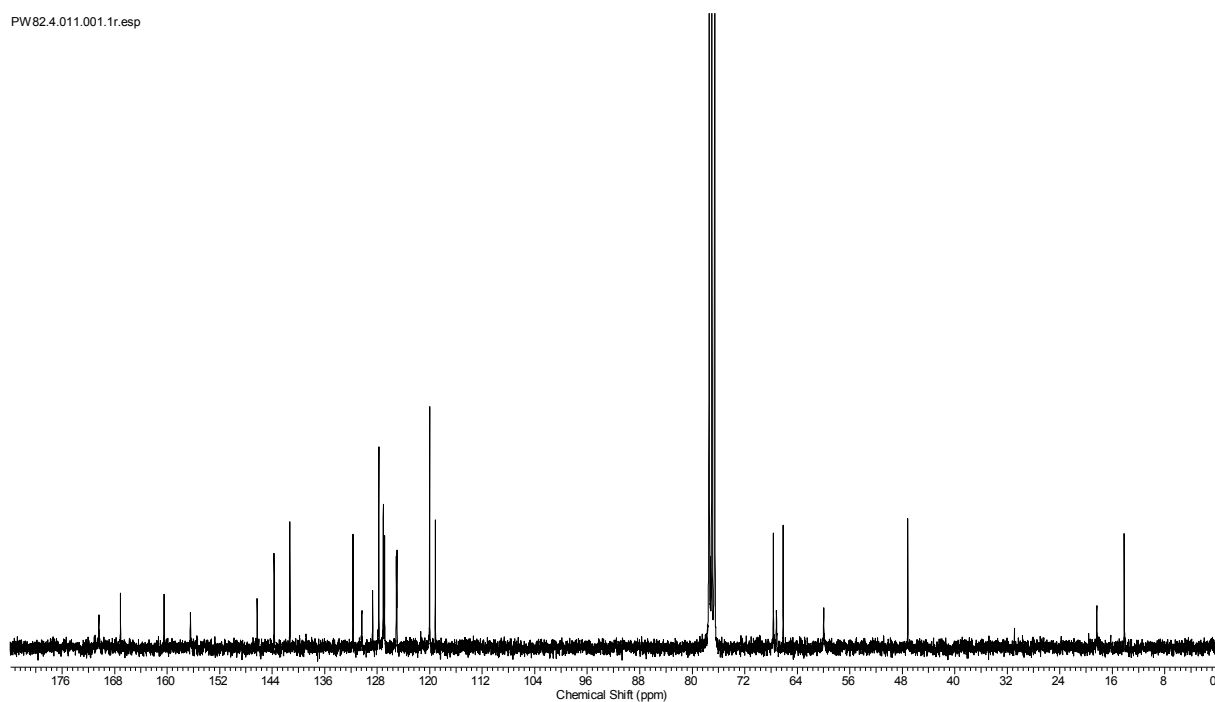


Abbildung 11.24: ¹³C-NMR-Spektrum des Thiazols **146** (75 MHz, CDCl₃).

11.2 Spektren zur Totalsynthese von Nosiheptid

PW83.010.001.1r.esp

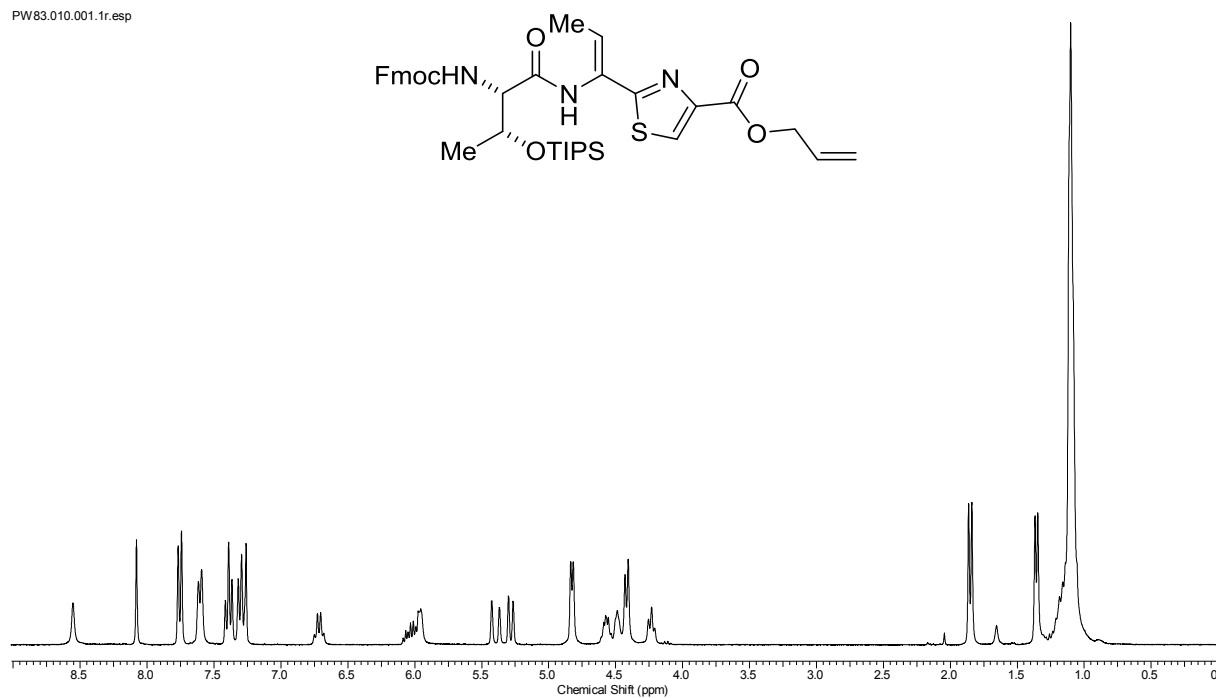


Abbildung 11.25: ^1H -NMR-Spektrum des Thiazols **147** (300 MHz, CDCl_3).

PW83.014.001.1r.esp

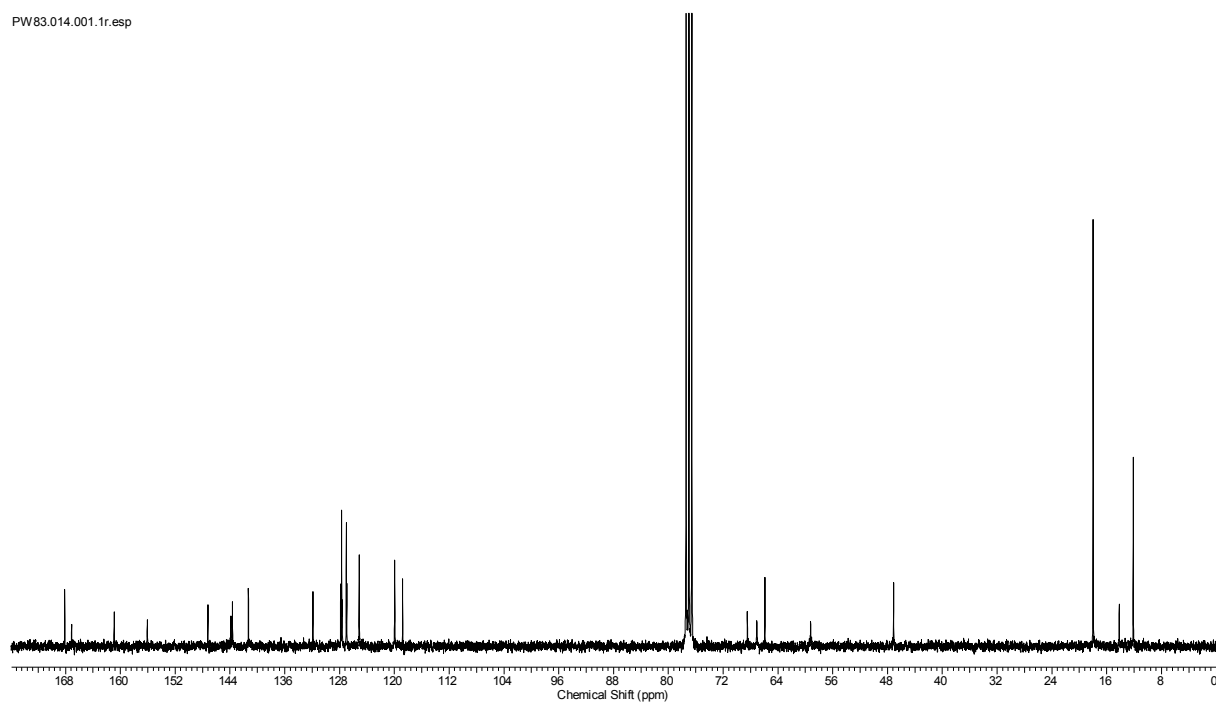


Abbildung 11.26: ^{13}C -NMR-Spektrum des Thiazols **147** (75 MHz, CDCl_3).

PW62.2HF.022.001.1r.esp

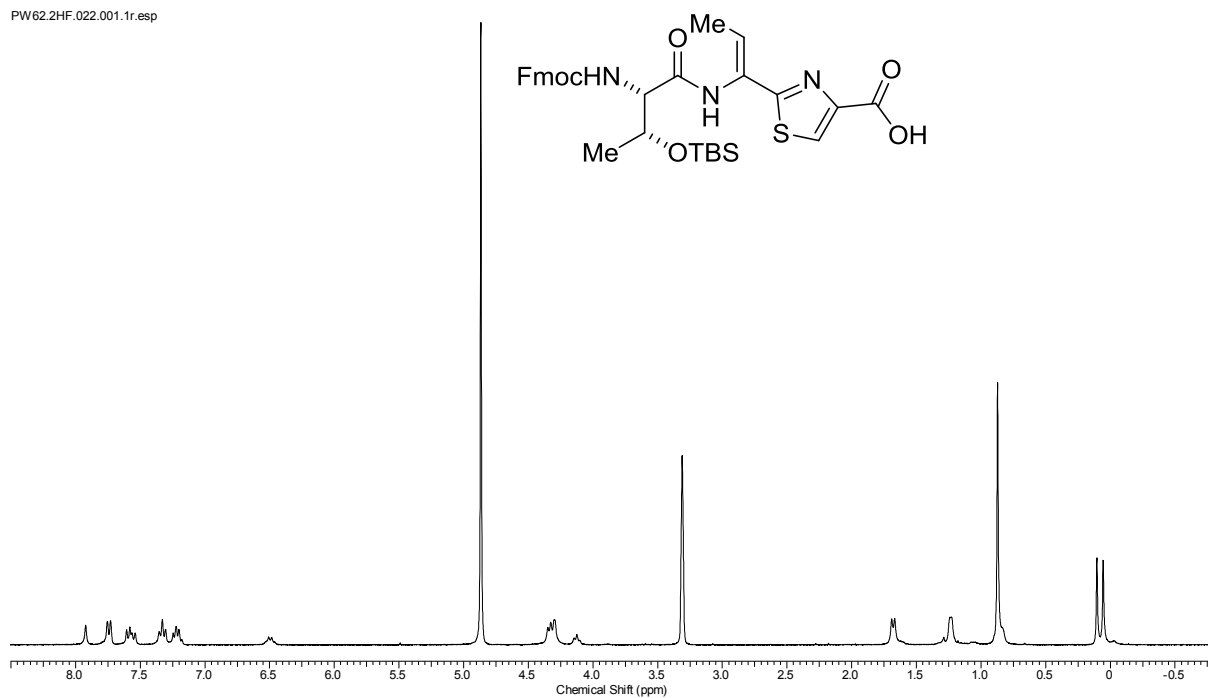


Abbildung 11.27: ^1H -NMR-Spektrum der Thiazolcarbonsäure **110** (300 MHz, $\text{MeOH-}d_4$).

PW62.2HF.025.001.1r.esp

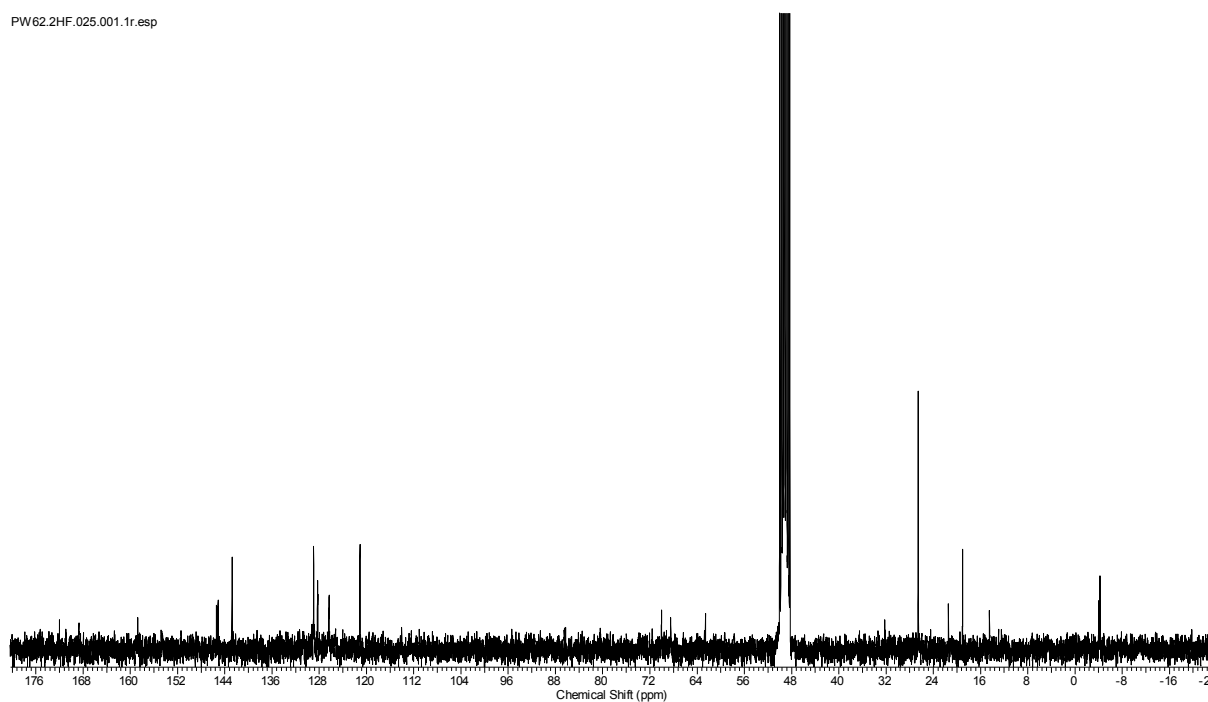


Abbildung 11.28: ^{13}C -NMR-Spektrum der Thiazolcarbonsäure **110** (75 MHz, $\text{MeOH-}d_4$).

11.2 Spektren zur Totalsynthese von Nosiheptid

PW84.3.010.001.1r.esp

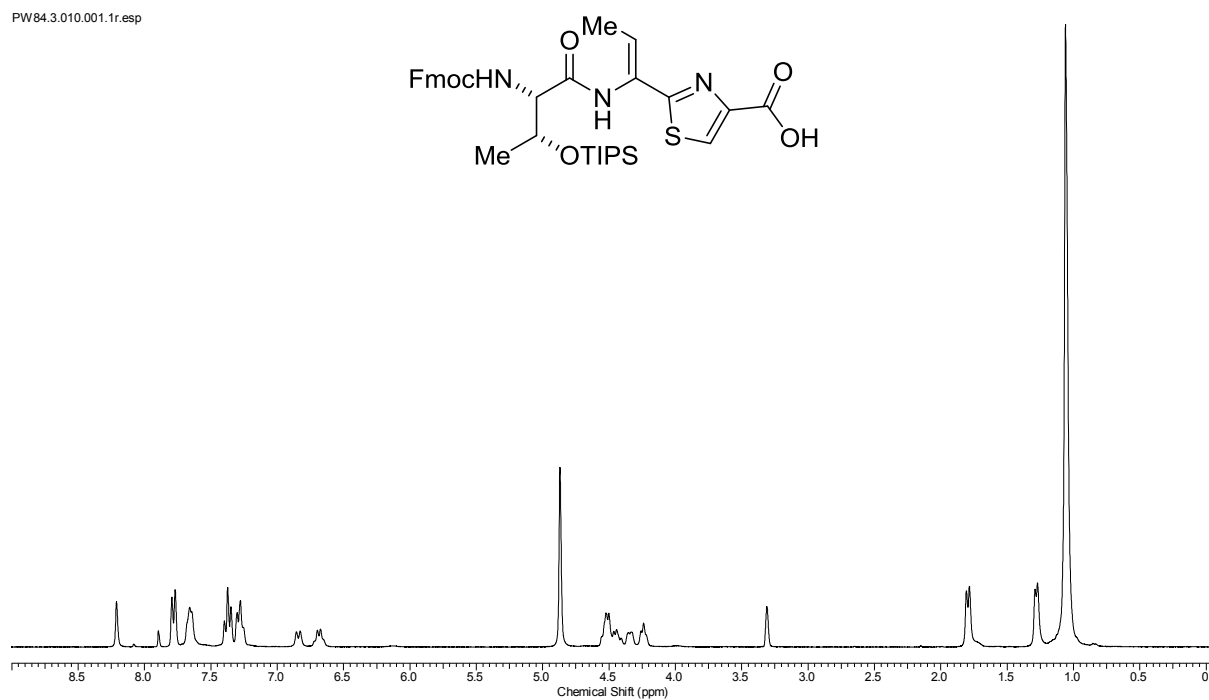


Abbildung 11.29: ^1H -NMR-Spektrum der Thiazolcarbonsäure **111** (300 MHz, $\text{MeOH-}d_4$).

PW84.3.011.001.1r.esp

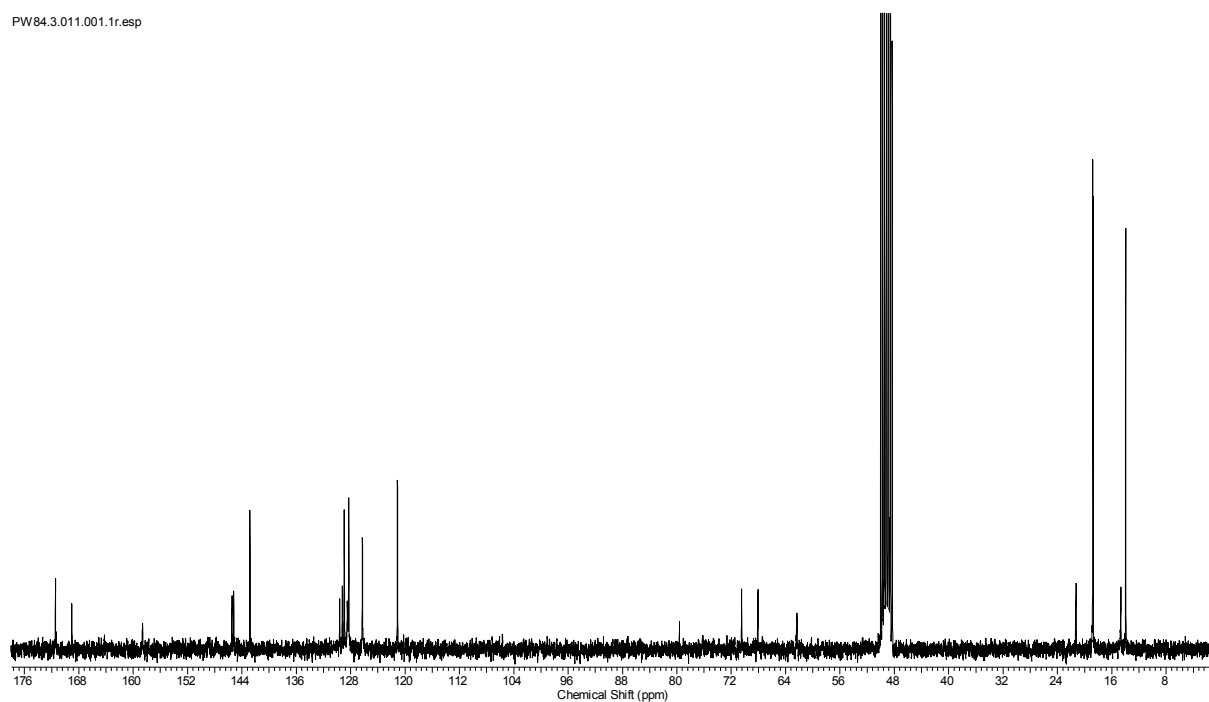


Abbildung 11.30: ^{13}C -NMR-Spektrum der Thiazolcarbonsäure **111** (75 MHz, $\text{MeOH-}d_4$).

PW64.19.020.001.1r.esp

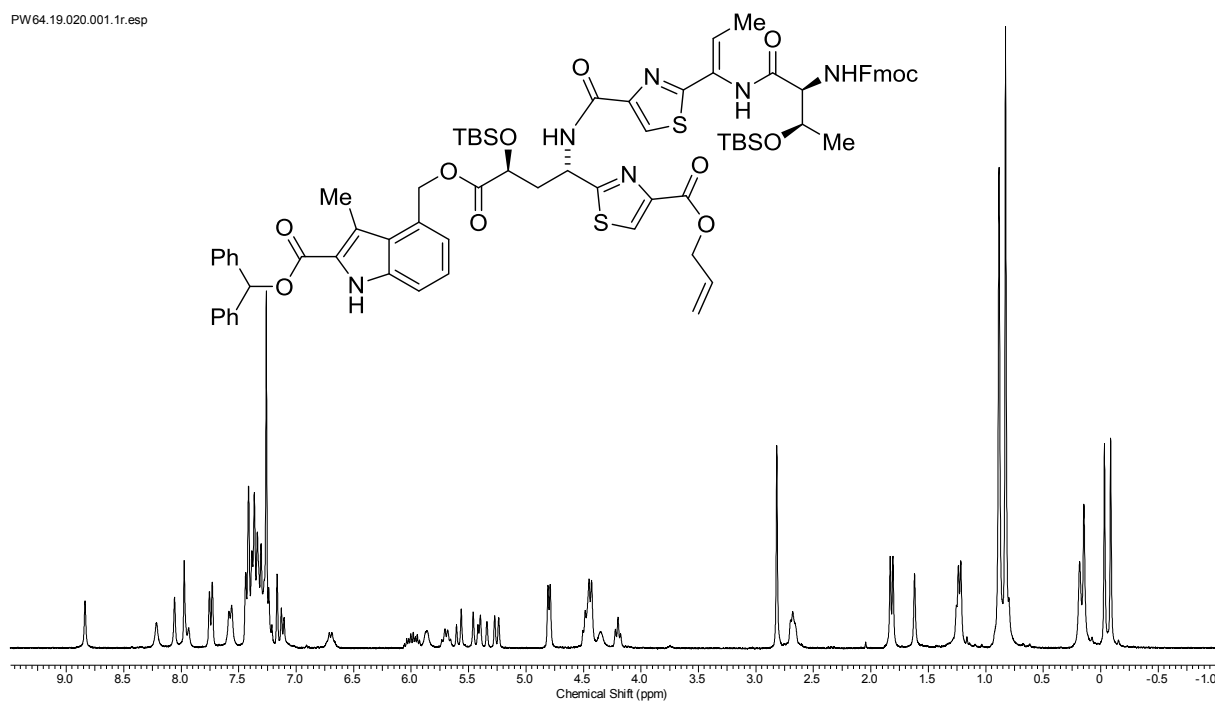


Abbildung 11.31: ^1H -NMR-Spektrum des Bis-Thiazols **149** (300 MHz, CDCl_3).

PW64.19.021.001.1r.esp

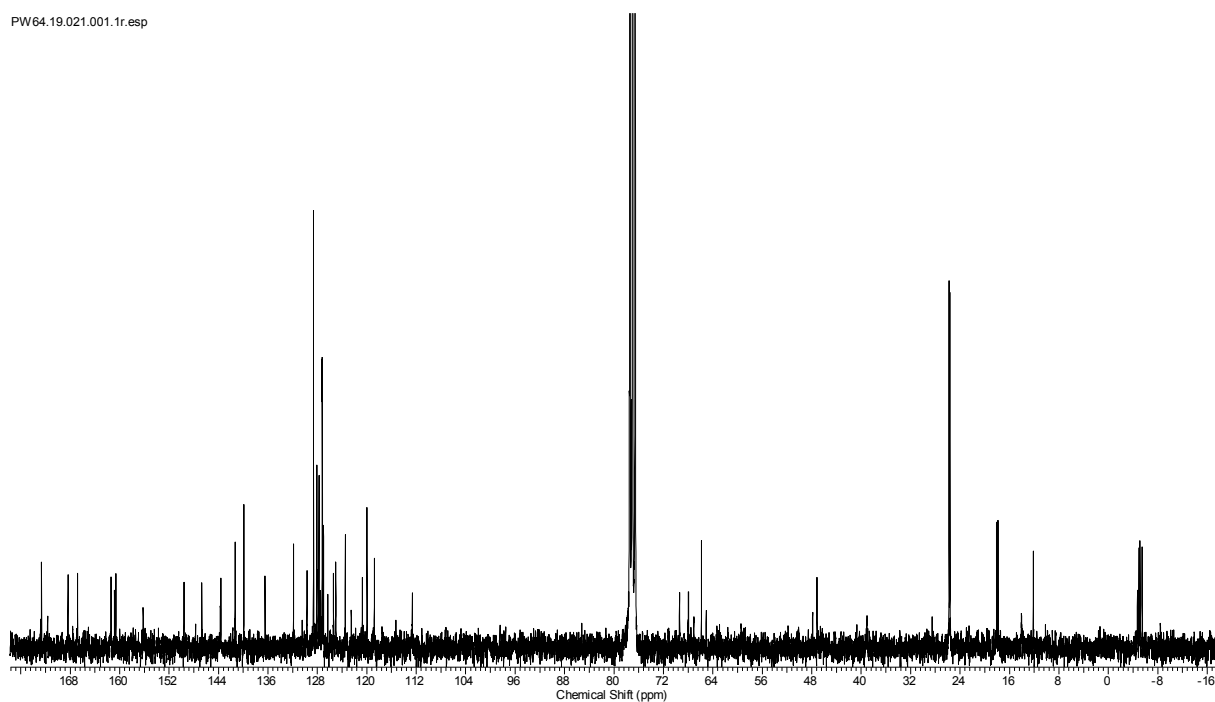


Abbildung 11.32: ^{13}C -NMR-Spektrum des Bis-Thiazols **149** (75 MHz, CDCl_3).

11.2 Spektren zur Totalsynthese von Nosiheptid

PW85_5_2.010.001.1r.esp

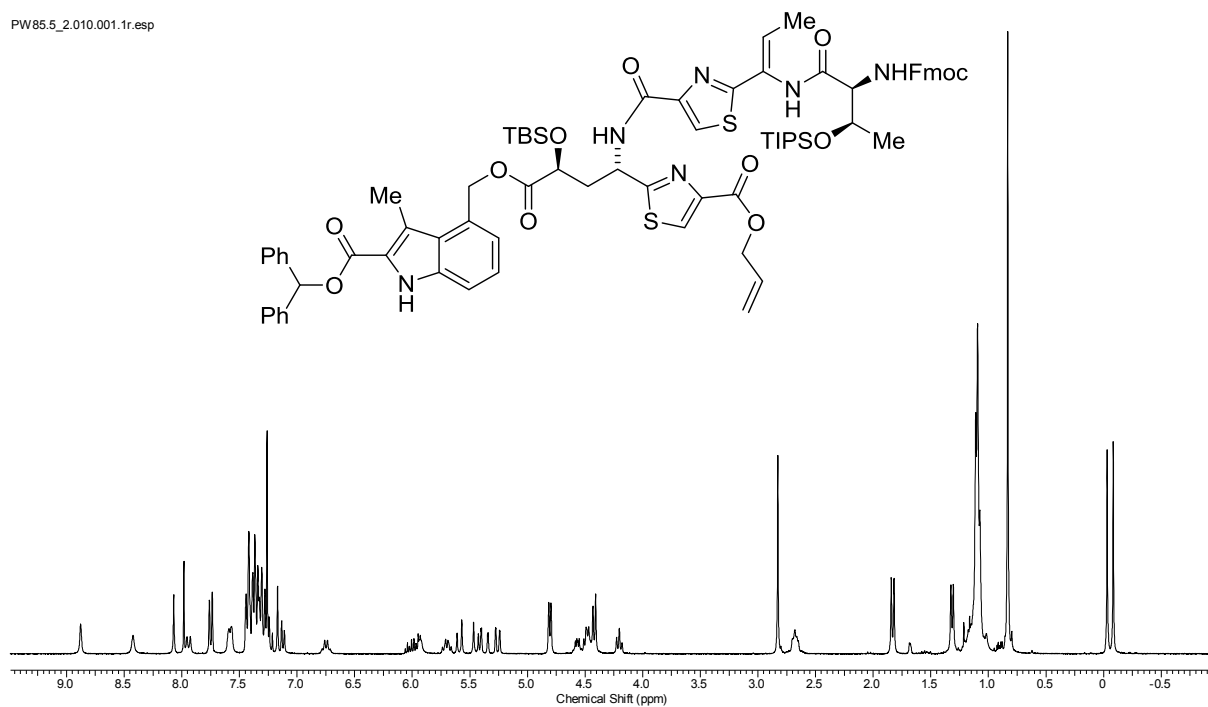


Abbildung 11.33: ^1H -NMR-Spektrum des Bis-Thiazols **150** (300 MHz, CDCl_3).

PW85_4_014.001.1r.esp

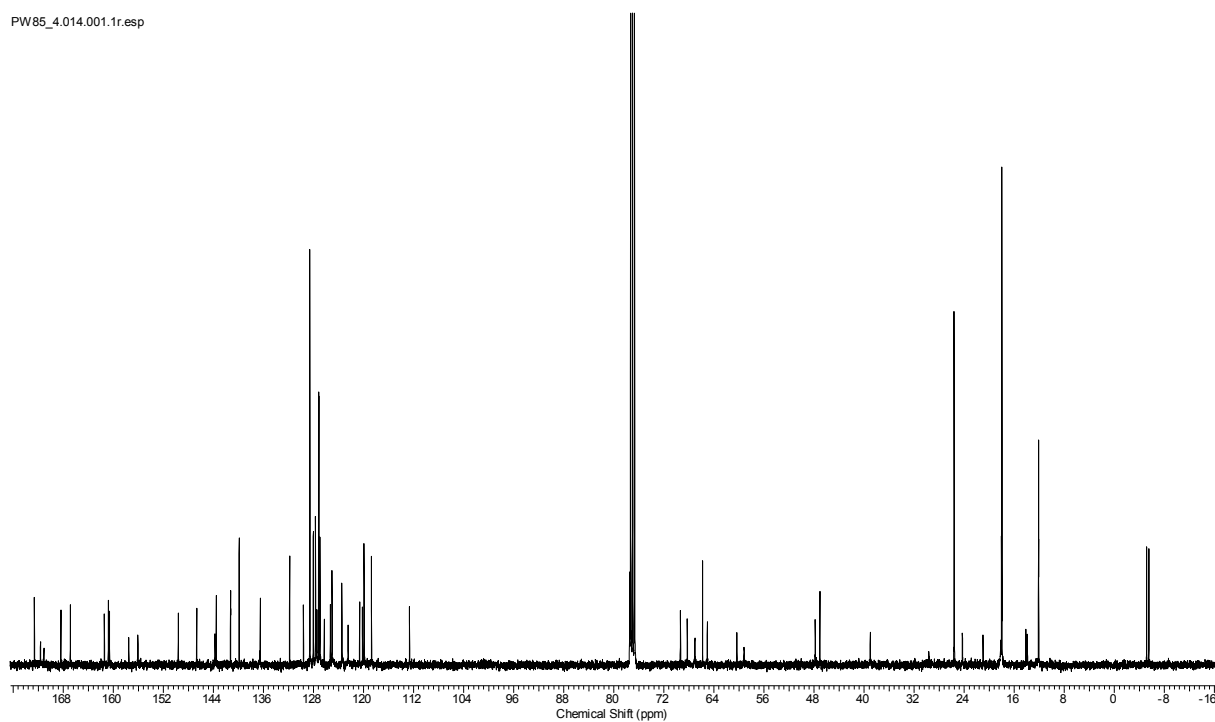


Abbildung 11.34: ^{13}C -NMR-Spektrum des Bis-Thiazols **150** (100 MHz, CDCl_3).

PW89.010.001.1r.esp

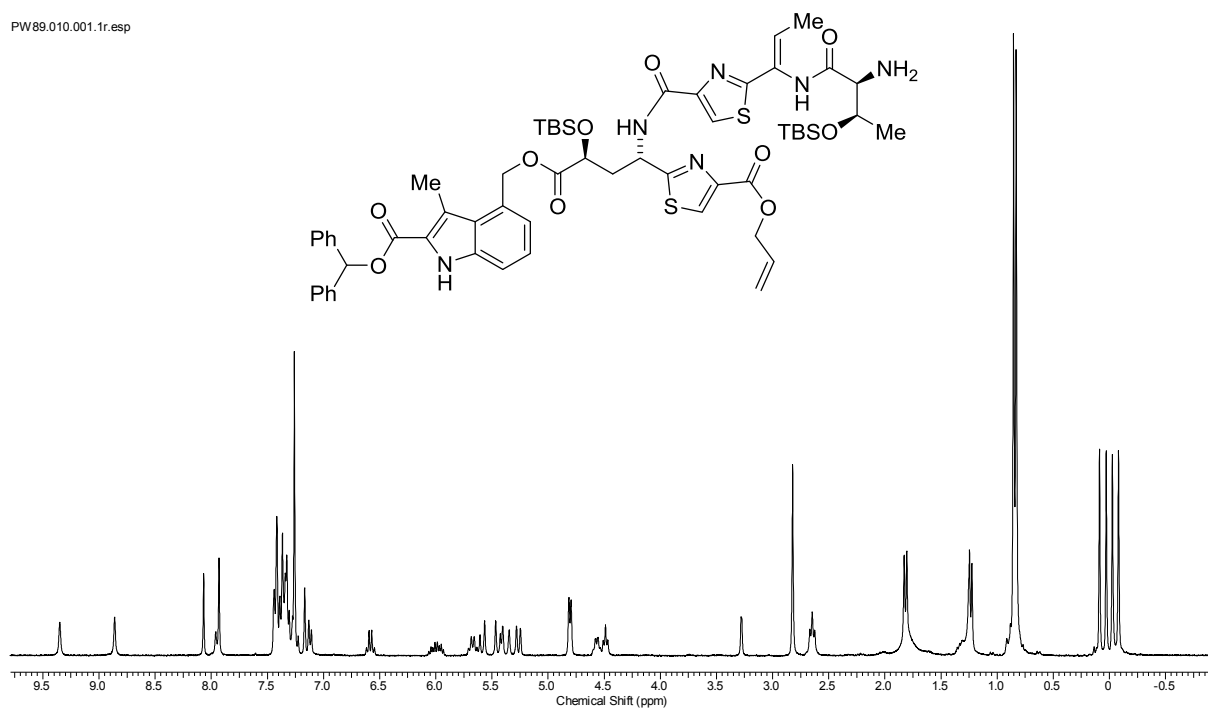


Abbildung 11.35: ^1H -NMR-Spektrum des Bis-Thiazolamins **93** (300 MHz, CDCl_3).

PW89.011.001.1r.esp

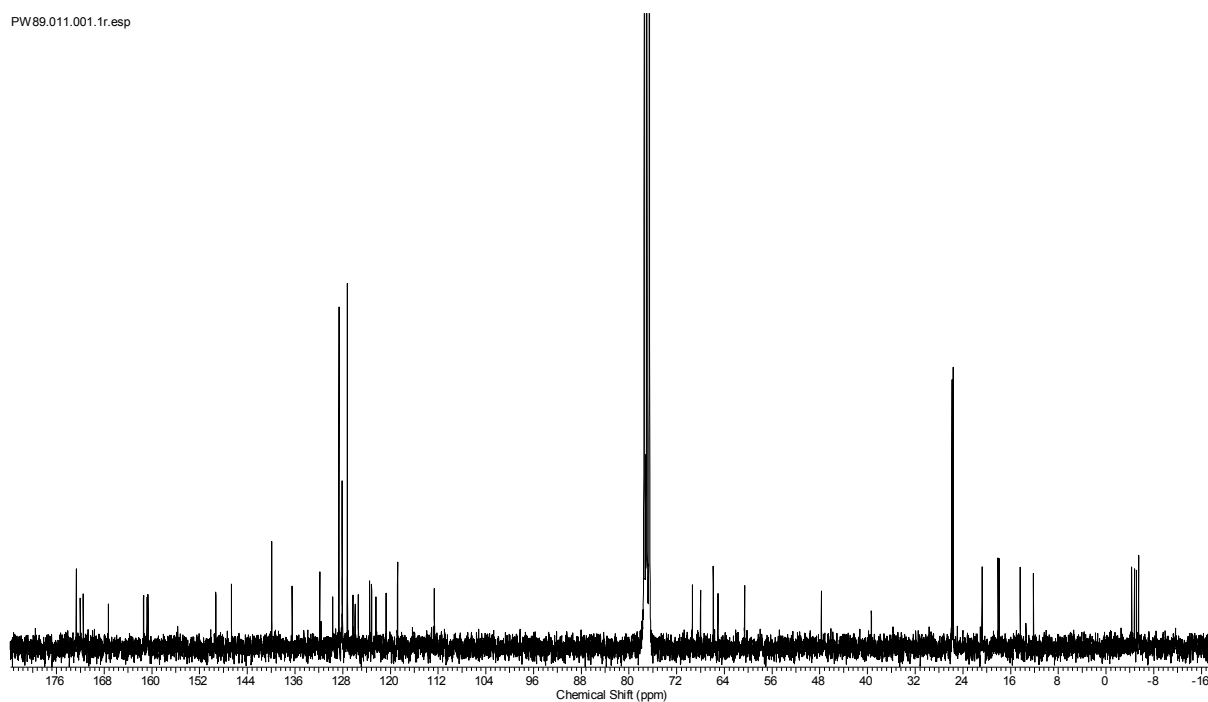


Abbildung 11.36: ^{13}C -NMR-Spektrum des Bis-Thiazolamins **93** (75 MHz, CDCl_3).

11.2 Spektren zur Totalsynthese von Nosiheptid

PW-105.6.010.001.1r.esp

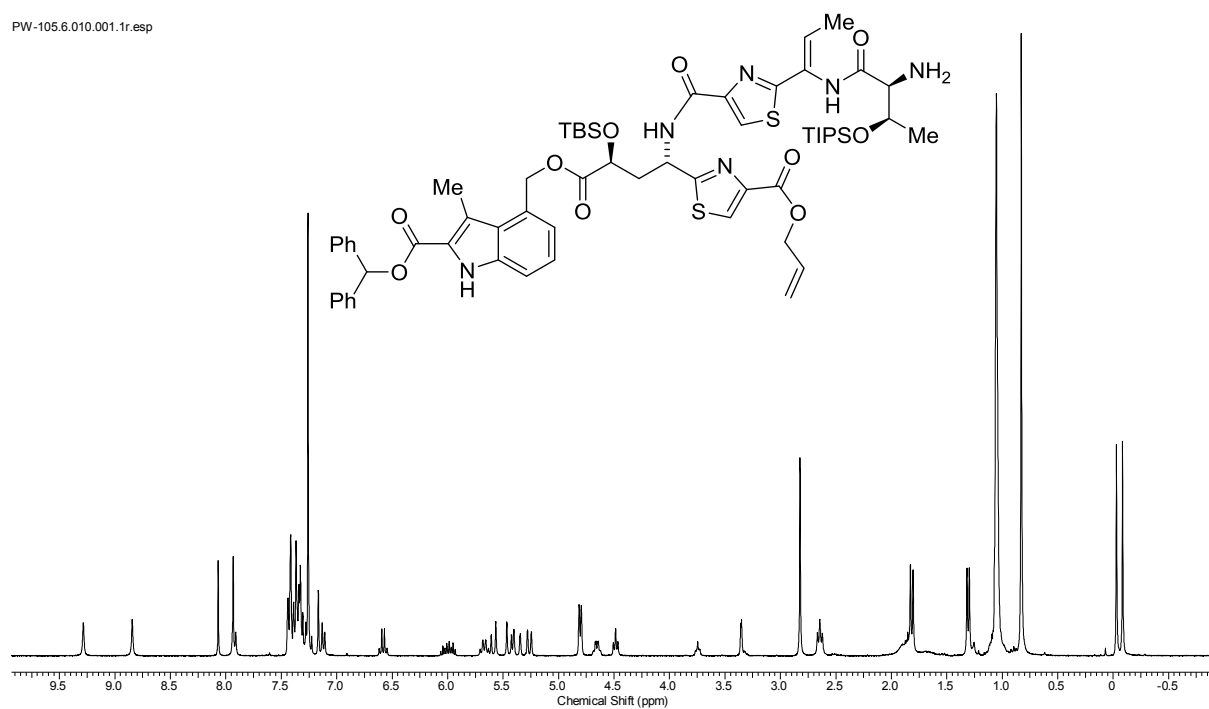


Abbildung 11.37: ^1H -NMR-Spektrum des Bis-Thiazolamins **94** (300 MHz, CDCl_3).

PW-105.6.013.001.1r.esp

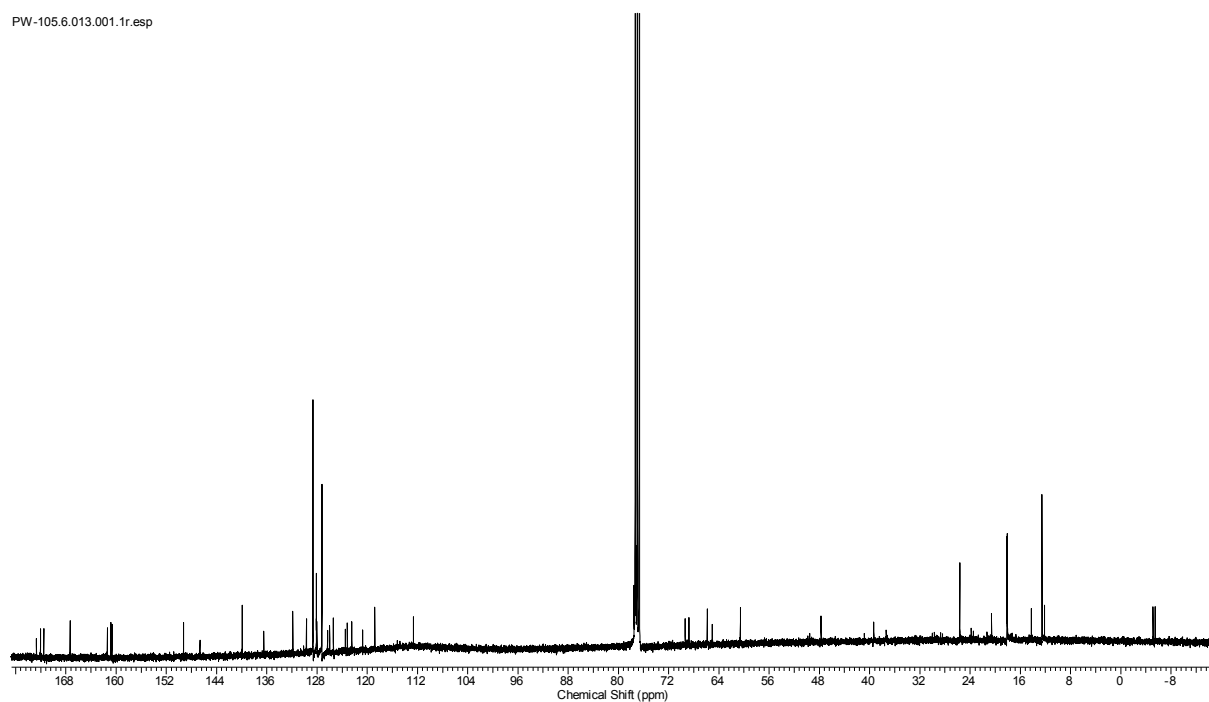


Abbildung 11.38: ^{13}C -NMR-Spektrum des Bis-Thiazolamins **94** (100 MHz, CDCl_3).

PW-MP5.001.1r.esp

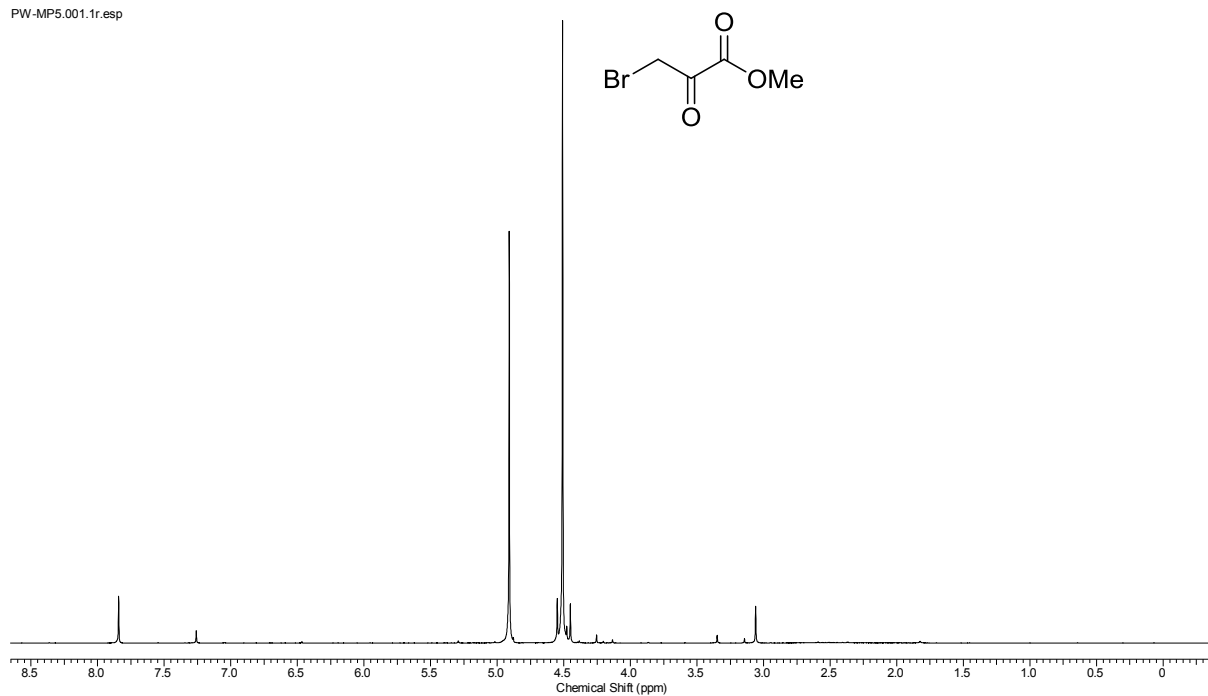


Abbildung 11.39: ¹H-NMR-Spektrum des Methylesters **152** (250 MHz, CDCl₃).

PW5-Me.040.001.1r.esp

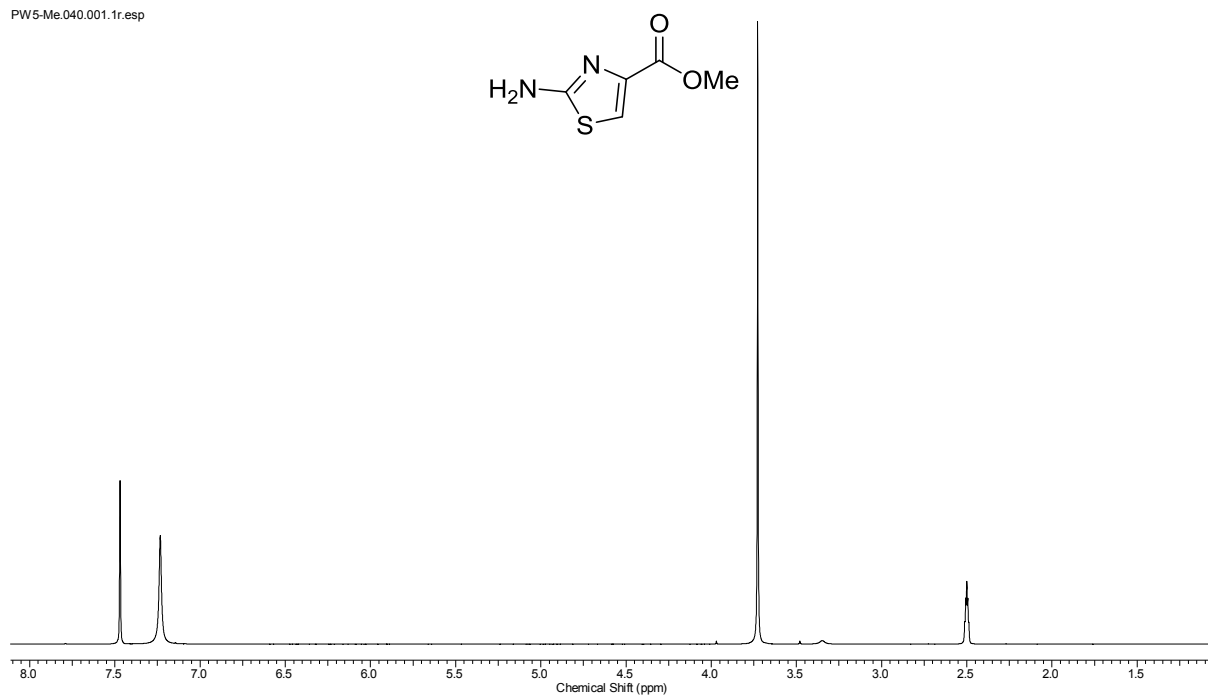


Abbildung 11.40: ¹H-NMR-Spektrum des Thiazols **153** (300 MHz, DMSO-*d*₆).

11.2 Spektren zur Totalsynthese von Nosiheptid

PW-JD6.010.001.1r.esp

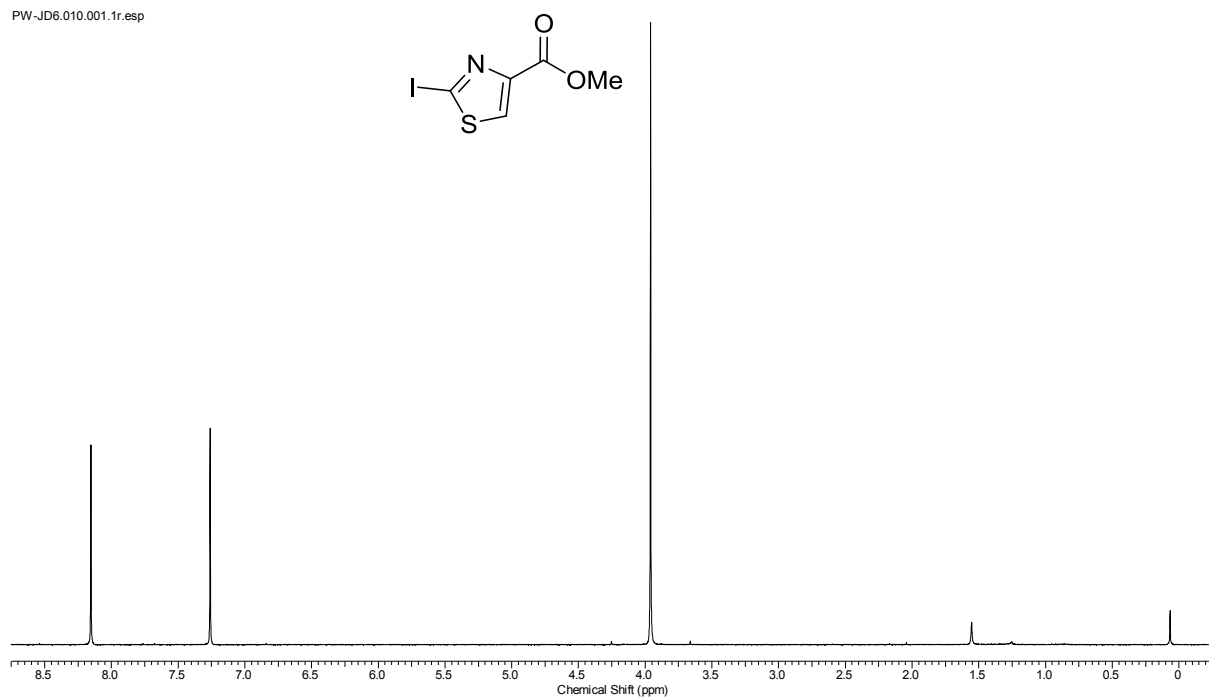


Abbildung 11.41: ¹H-NMR-Spektrum des Thiazols **154** (250 MHz, CDCl₃).

PW15.080.001.1r.esp

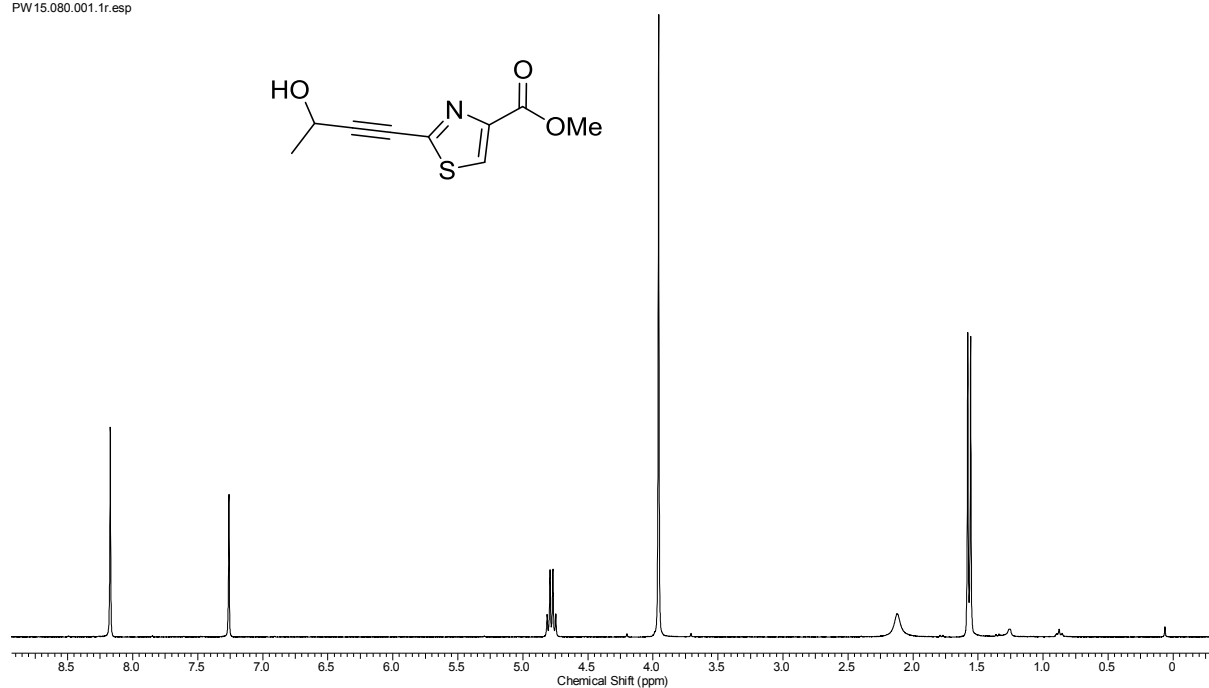


Abbildung 11.42: ¹H-NMR-Spektrum des Propargylalkohols **155** (300 MHz, CDCl₃).

PW-HDA_Isomer.090.001.1r.esp

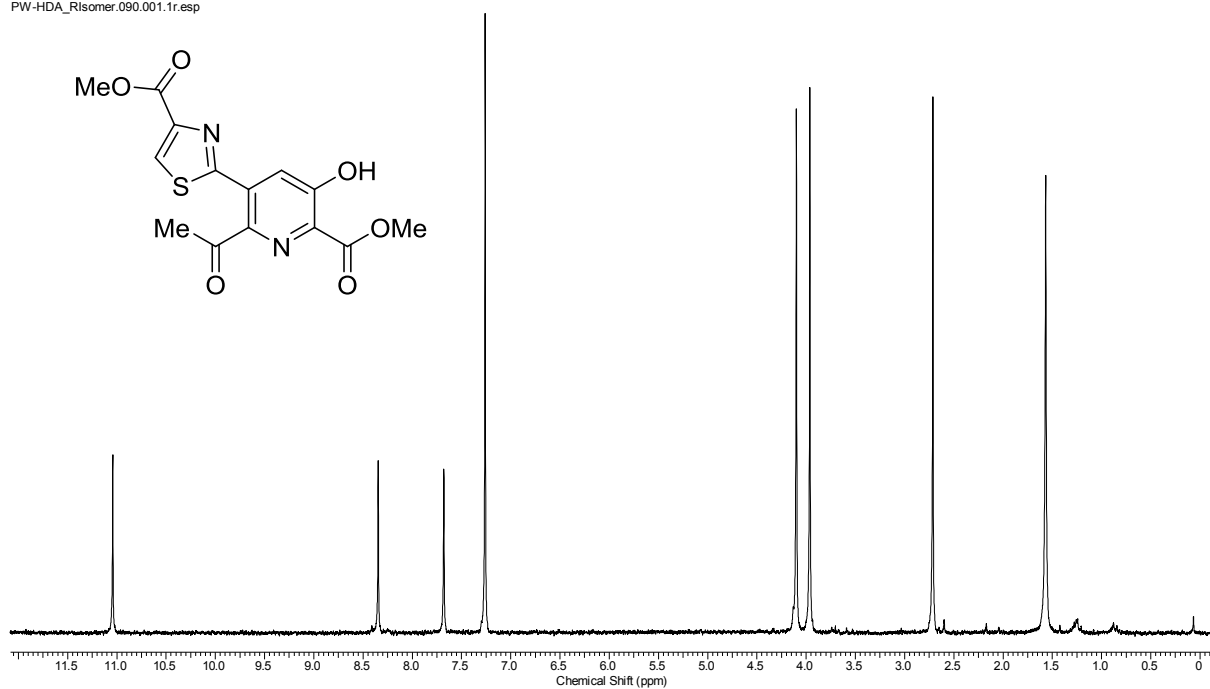


Abbildung 11.43: ¹H-NMR-Spektrum des 3-Hydroxypyridins **46** (250 MHz, CDCl₃).

PW-HDA-Nebeniso.130.001.1r.esp

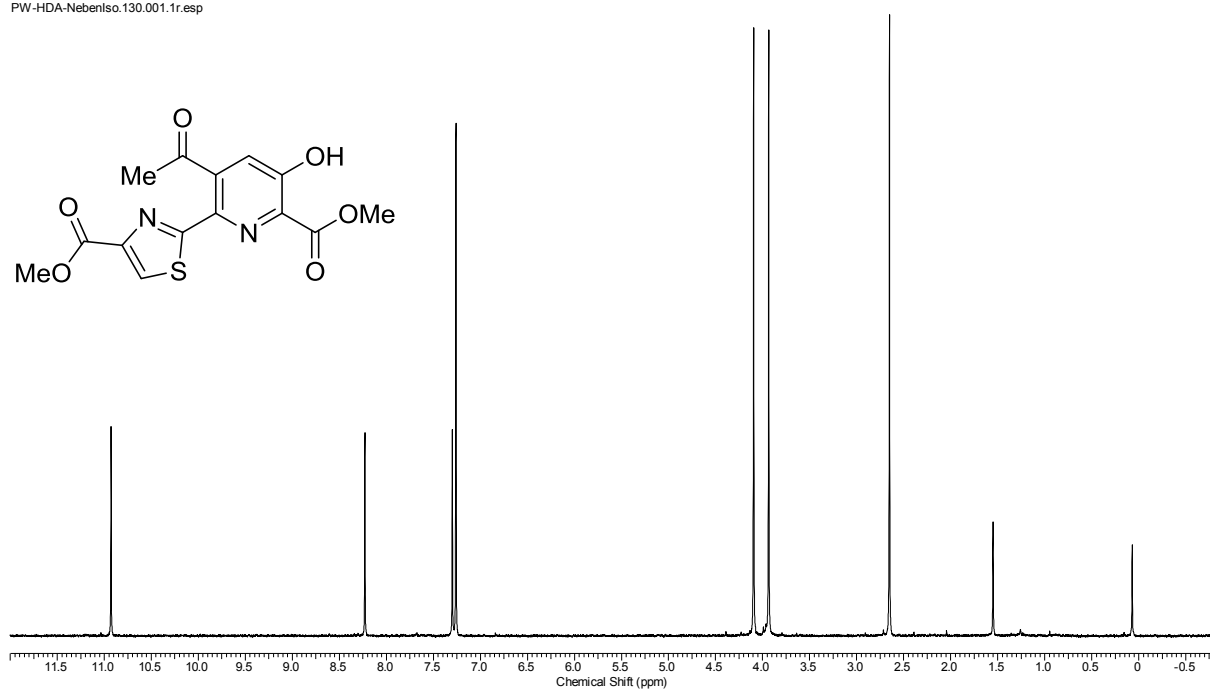


Abbildung 11.44: ¹H-NMR-Spektrum des 3-Hydroxypyridins **66** (250 MHz, CDCl₃).

11.2 Spektren zur Totalsynthese von Nosiheptid

PW-HDA3Iso.011.001.1r.esp

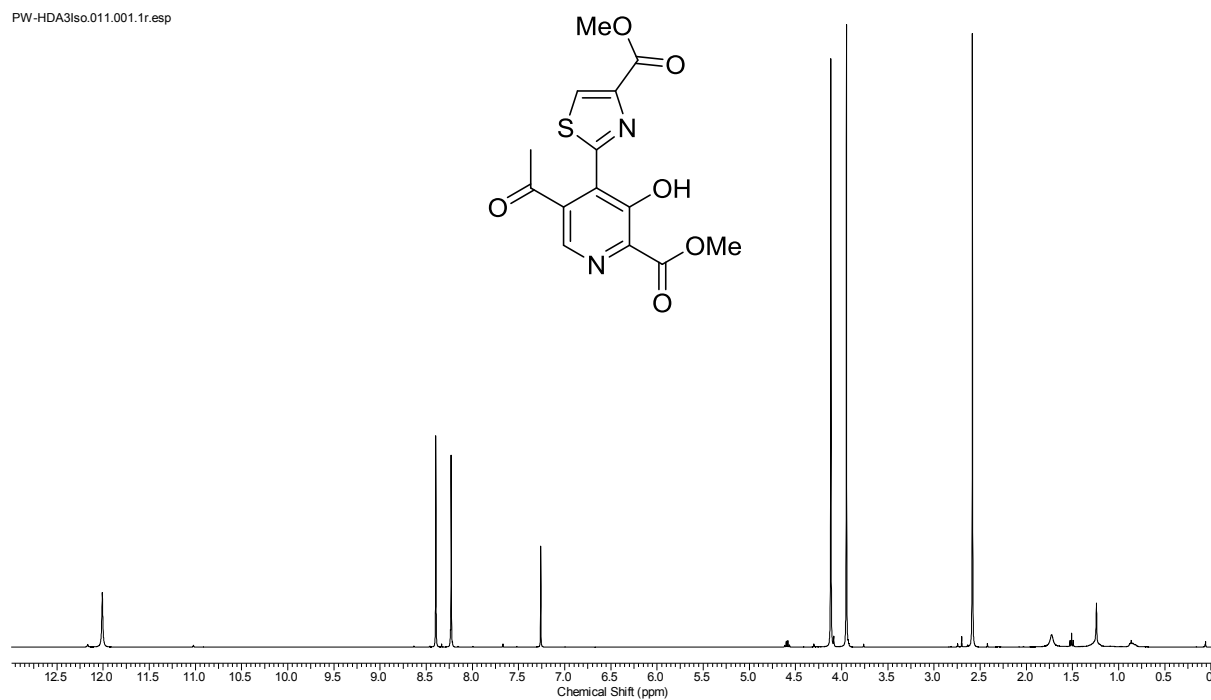


Abbildung 11.45: ^1H -NMR-Spektrum des 3-Hydroxypyridins **156** (400 MHz, CDCl_3).

PW-HDA3Iso.010.001.1r.esp

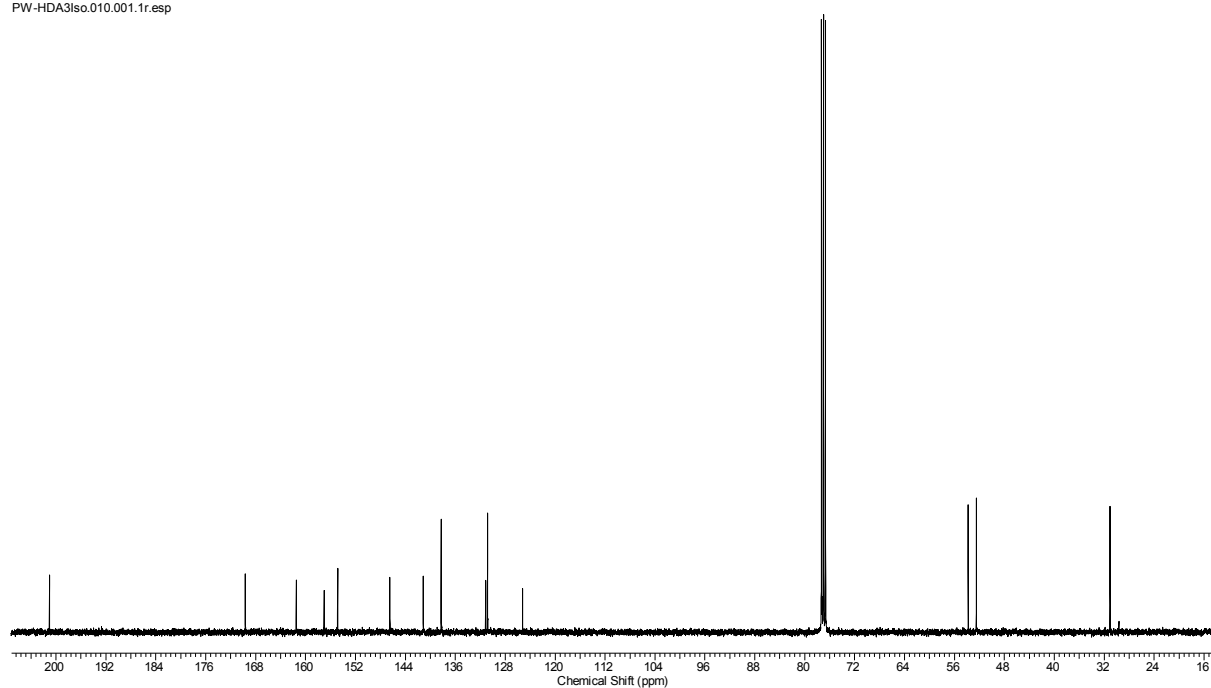


Abbildung 11.46: ^{13}C -NMR-Spektrum des 3-Hydroxypyridins **156** (100 MHz, CDCl_3).

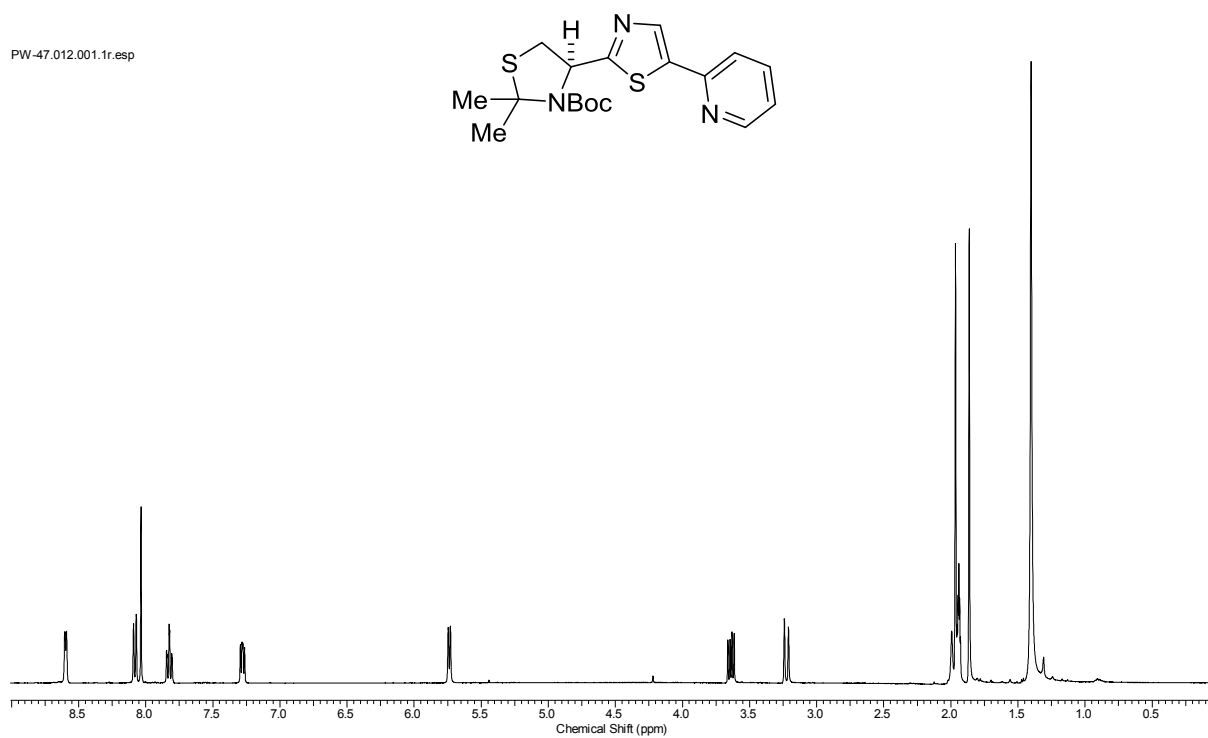


Abbildung 11.47: ^1H -NMR-Spektrum des Thiazols **162** (400 MHz, MeCN-d_3 , 343 K).

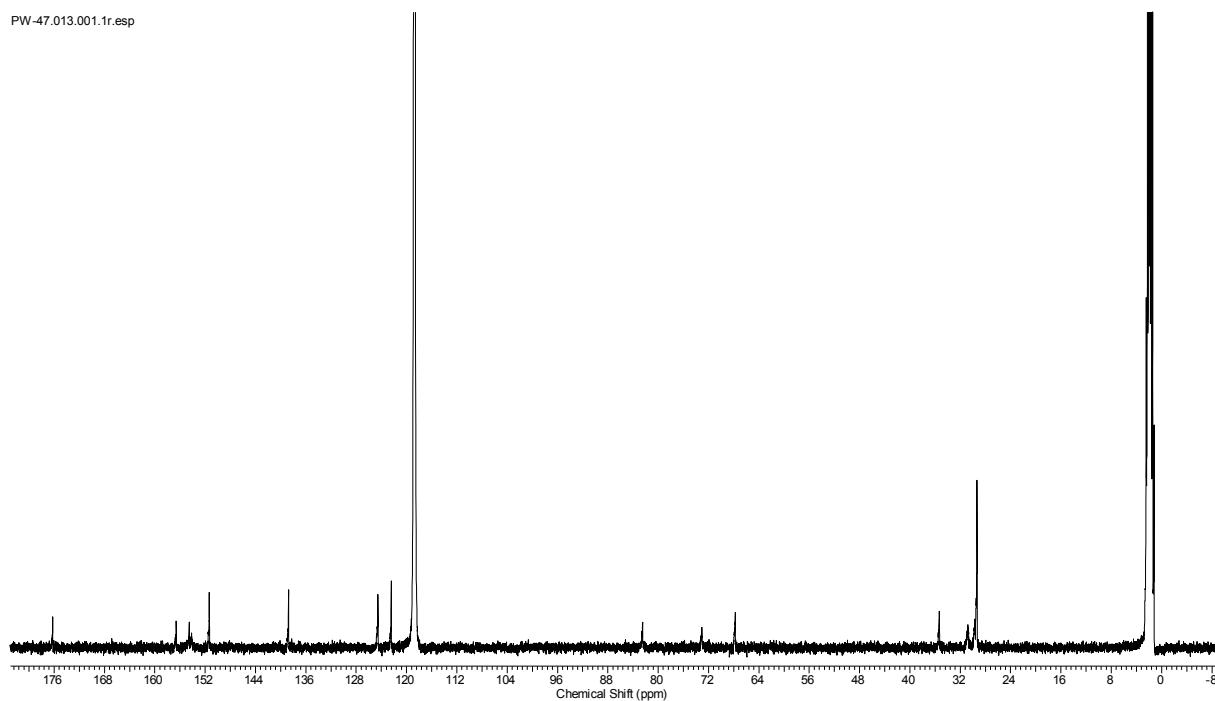


Abbildung 11.48: ^{13}C -NMR-Spektrum des Thiazols **162** (100 MHz, MeCN-d_3 , 343 K).

11.2 Spektren zur Totalsynthese von Nosiheptid

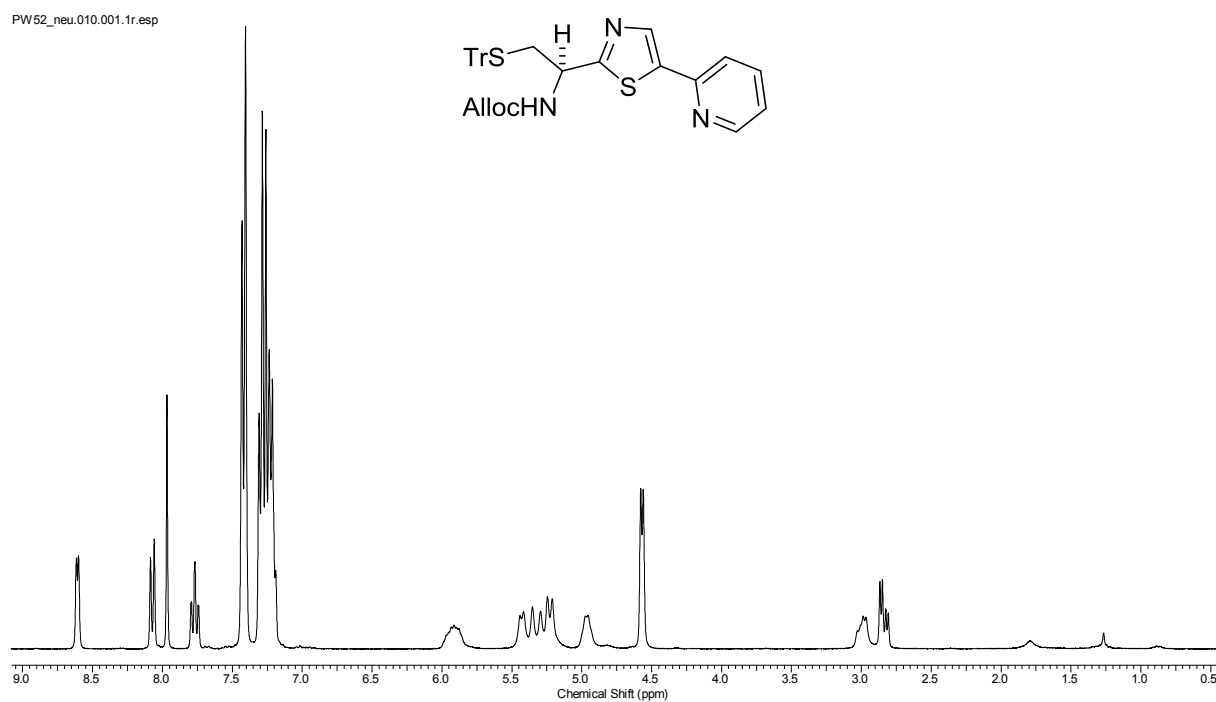


Abbildung 11.49: ^1H -NMR-Spektrum des Thiazols **163** (300 MHz, CDCl_3).

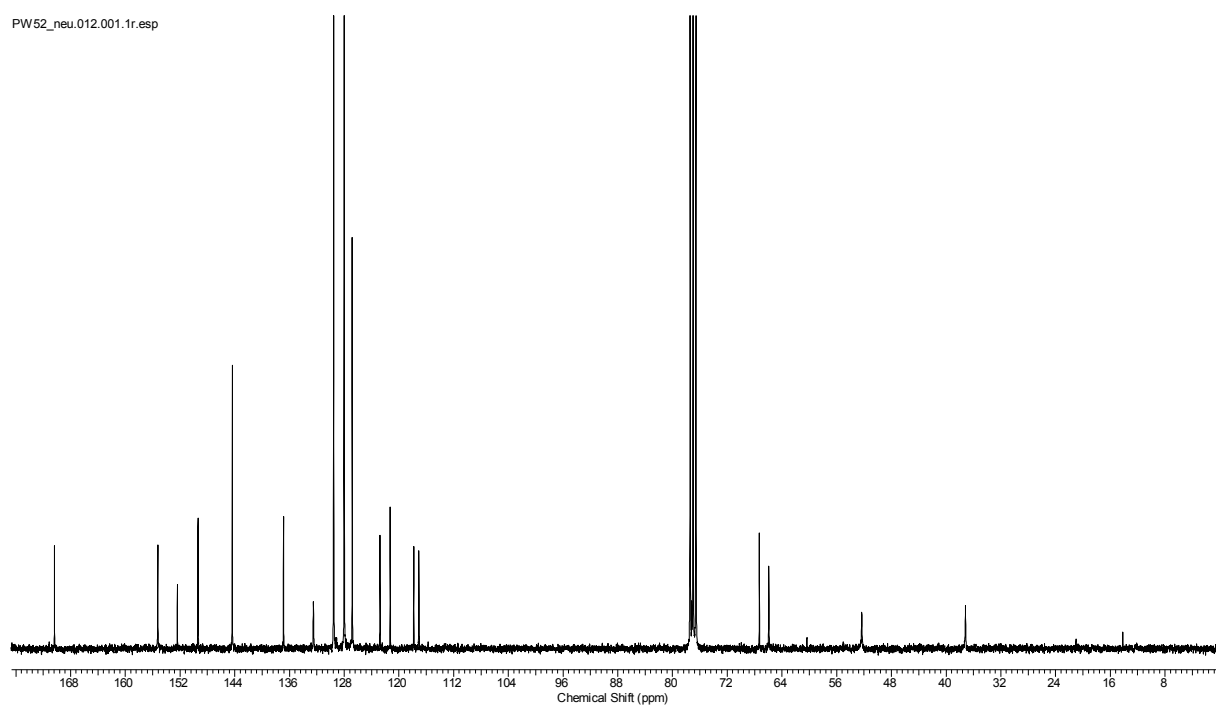


Abbildung 11.50: ^{13}C -NMR-Spektrum des Thiazols **163** (75 MHz, CDCl_3).

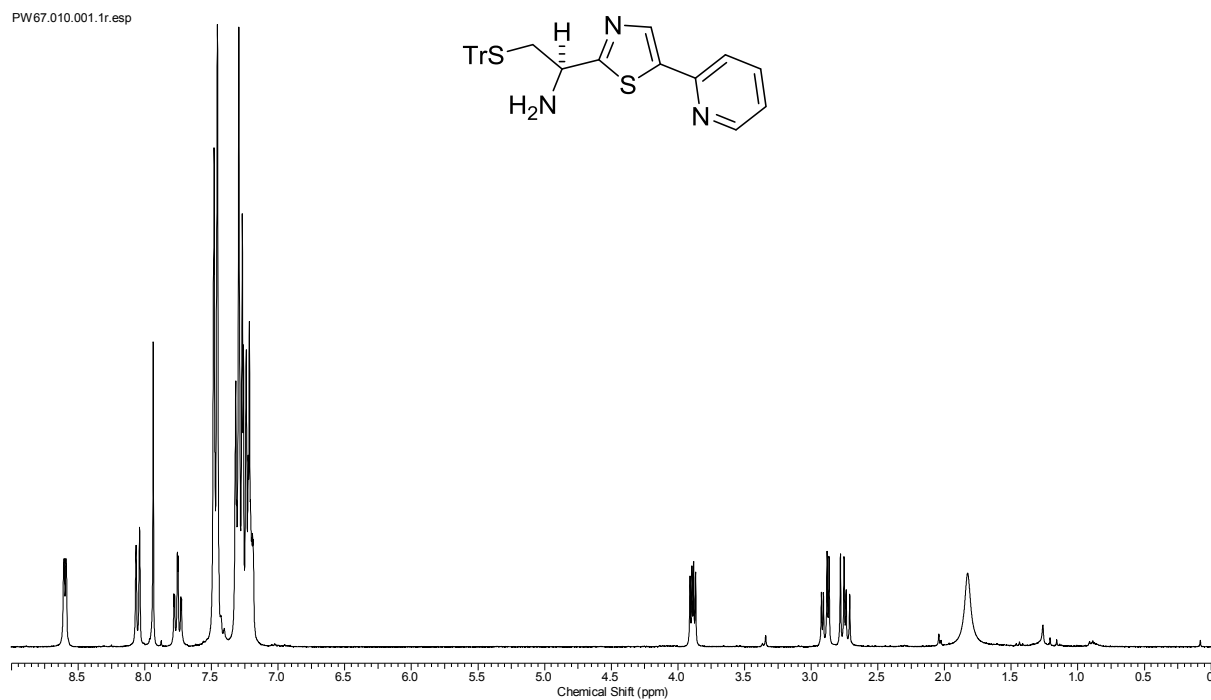


Abbildung 11.51: ^1H -NMR-Spektrum des Thiazolamins **164** (300 MHz, CDCl_3).

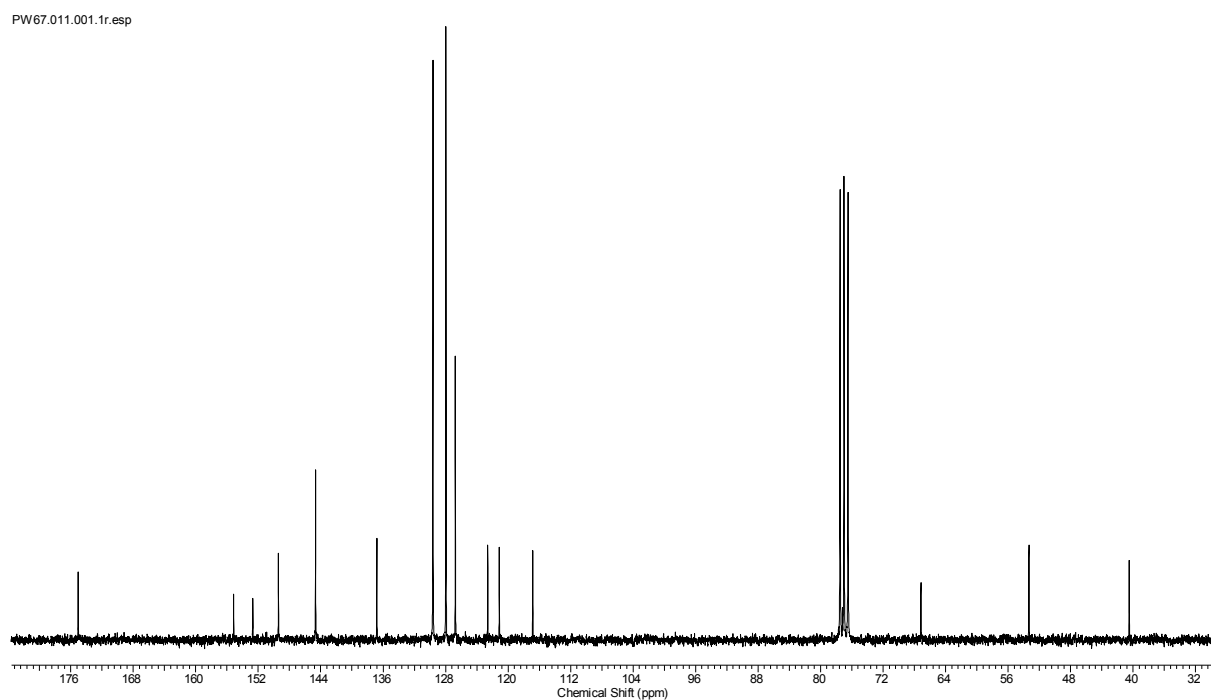


Abbildung 11.52: ^{13}C -NMR-Spektrum des Thiazolamins **164** (63 MHz, CDCl_3).

11.2 Spektren zur Totalsynthese von Nosiheptid

PW66_neu.010.001.1r.esp

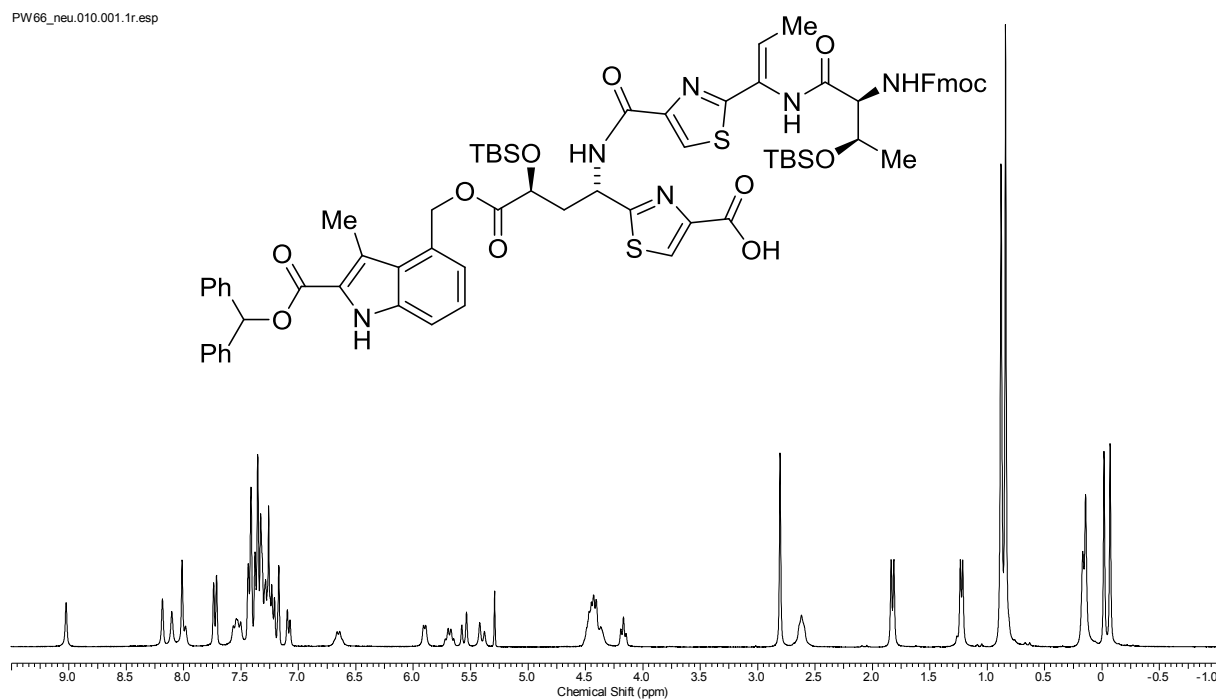


Abbildung 11.53: ^1H -NMR-Spektrum der Bis-Thiazolcarbonsäure **159** (300 MHz, CDCl_3).

PW66_neu.011.001.1r.esp

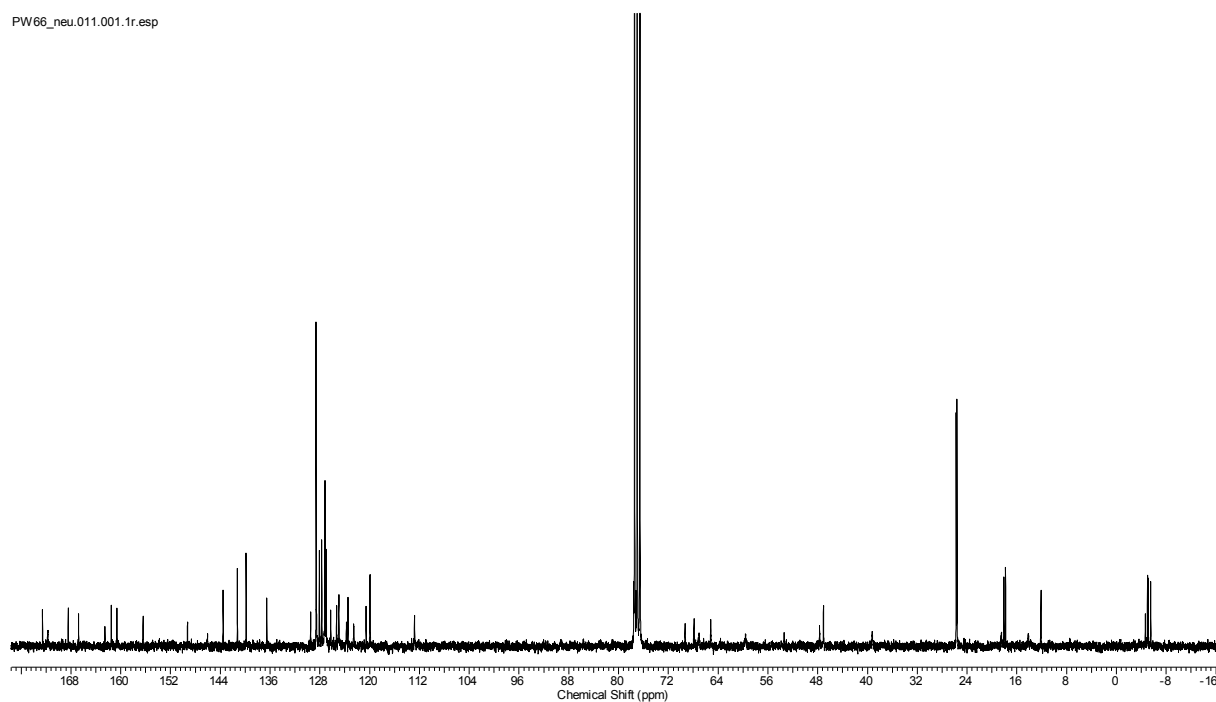
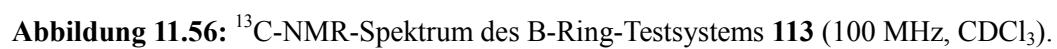
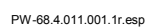
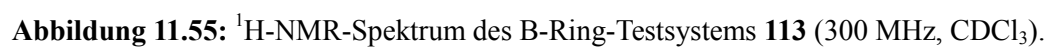


Abbildung 11.54: ^{13}C -NMR-Spektrum der Bis-Thiazolcarbonsäure **159** (75 MHz, CDCl_3).



11.2 Spektren zur Totalsynthese von Nosiheptid

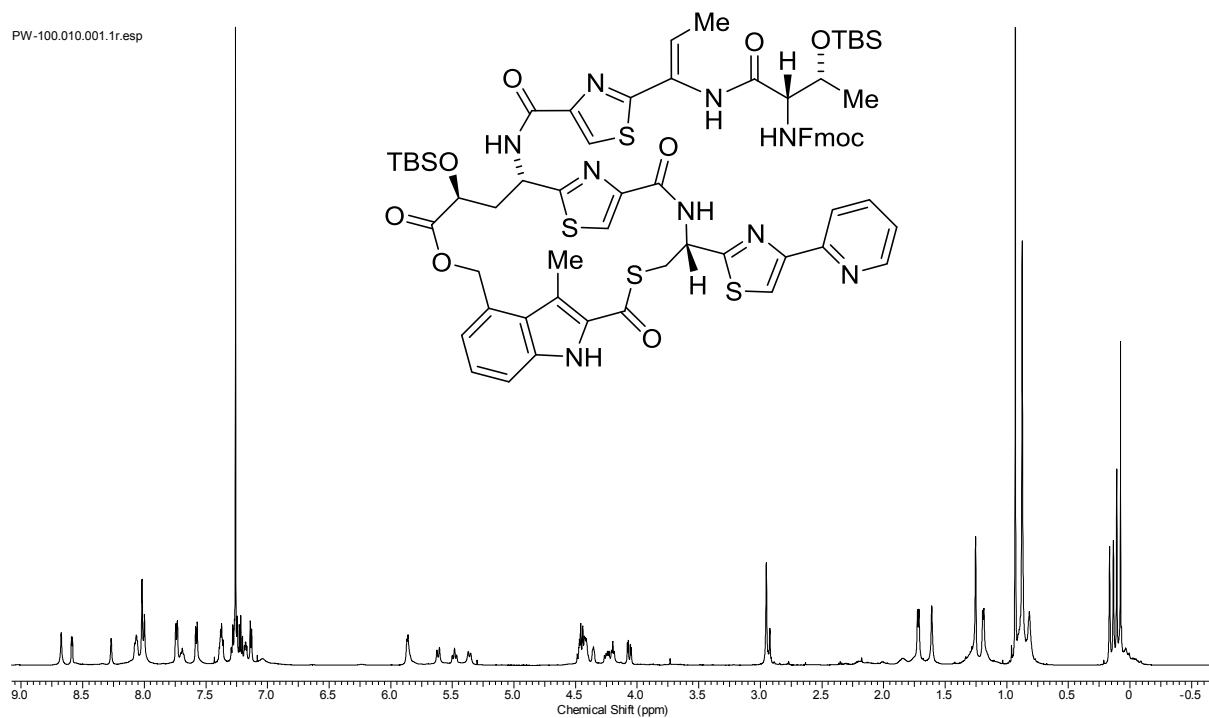


Abbildung 11.57: ^1H -NMR-Spektrum des erweiterten Nosiheptid-B-Rings **165** (600 MHz, CDCl_3).

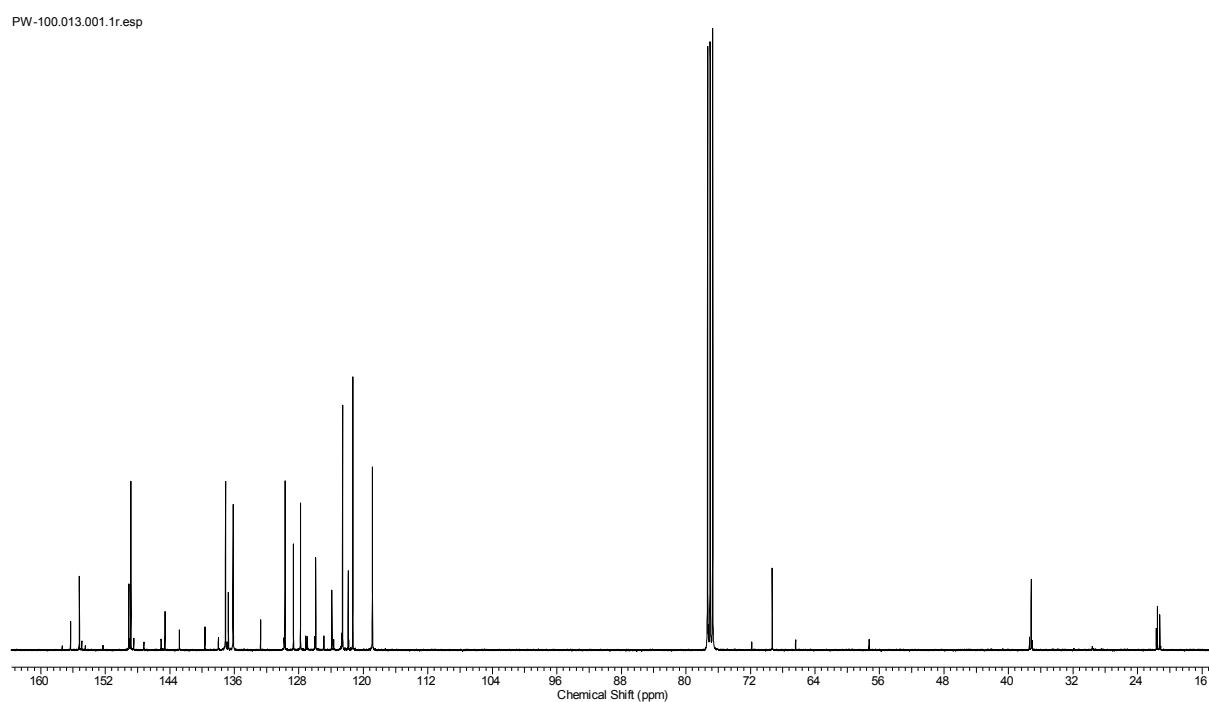


Abbildung 11.58: ^{13}C -NMR-Spektrum des erweiterten Nosiheptid-B-Rings **165** (100 MHz, CDCl_3).

PW97.3.022.001.1r.esp

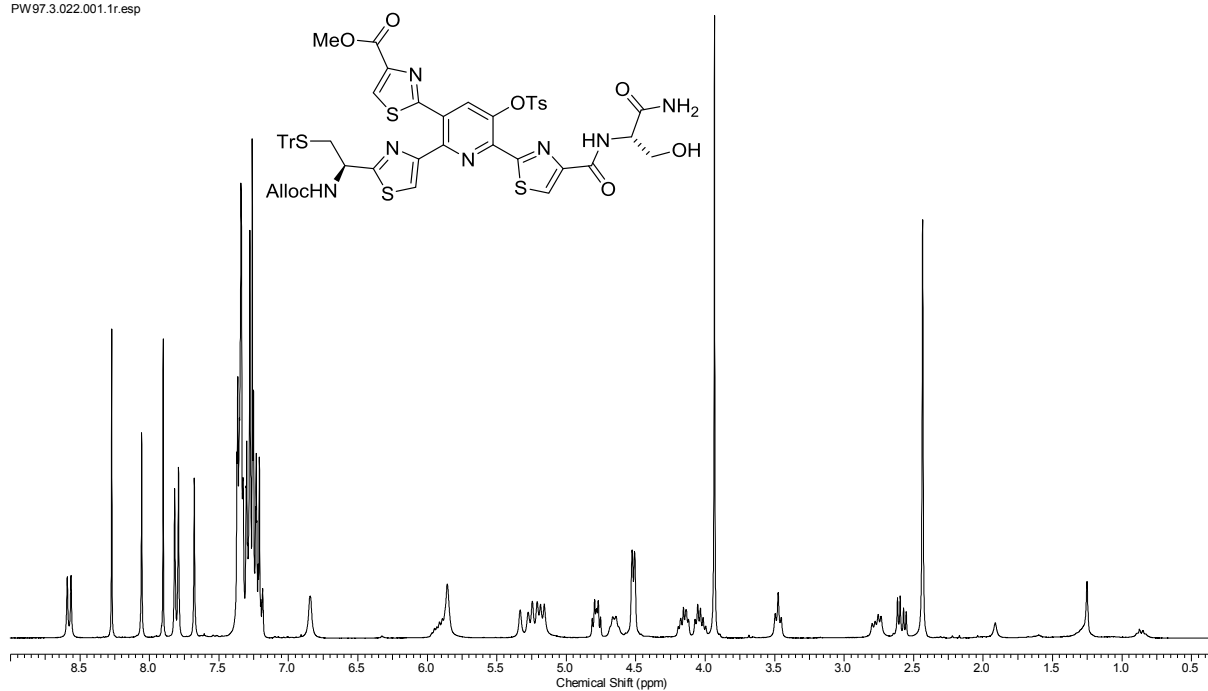


Abbildung 11.59: ^1H -NMR-Spektrum des Serinyl-Alkohols **166** (300 MHz, CDCl_3).

PW97.3.010.001.1r.esp

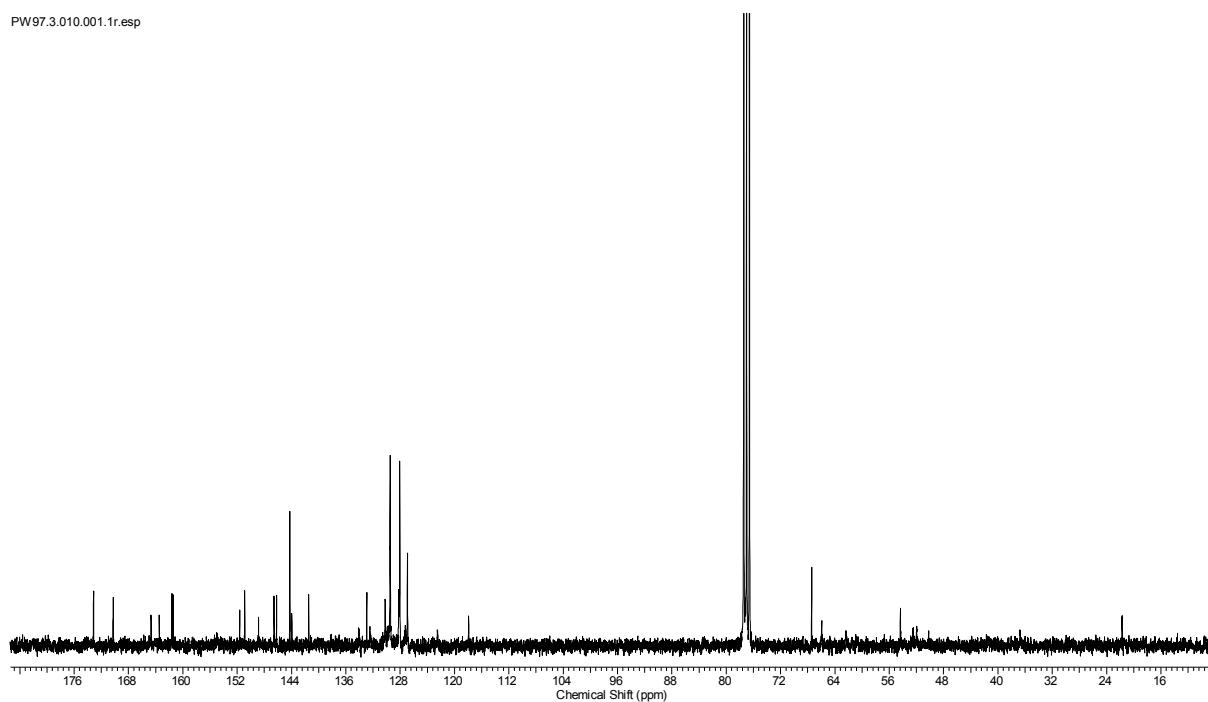
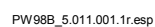


Abbildung 11.60: ^{13}C -NMR-Spektrum des Serinyl-Alkohols **166** (75 MHz, CDCl_3).

PW98B 5.010.001.1r.esp



PW90.020.001.1r.esp

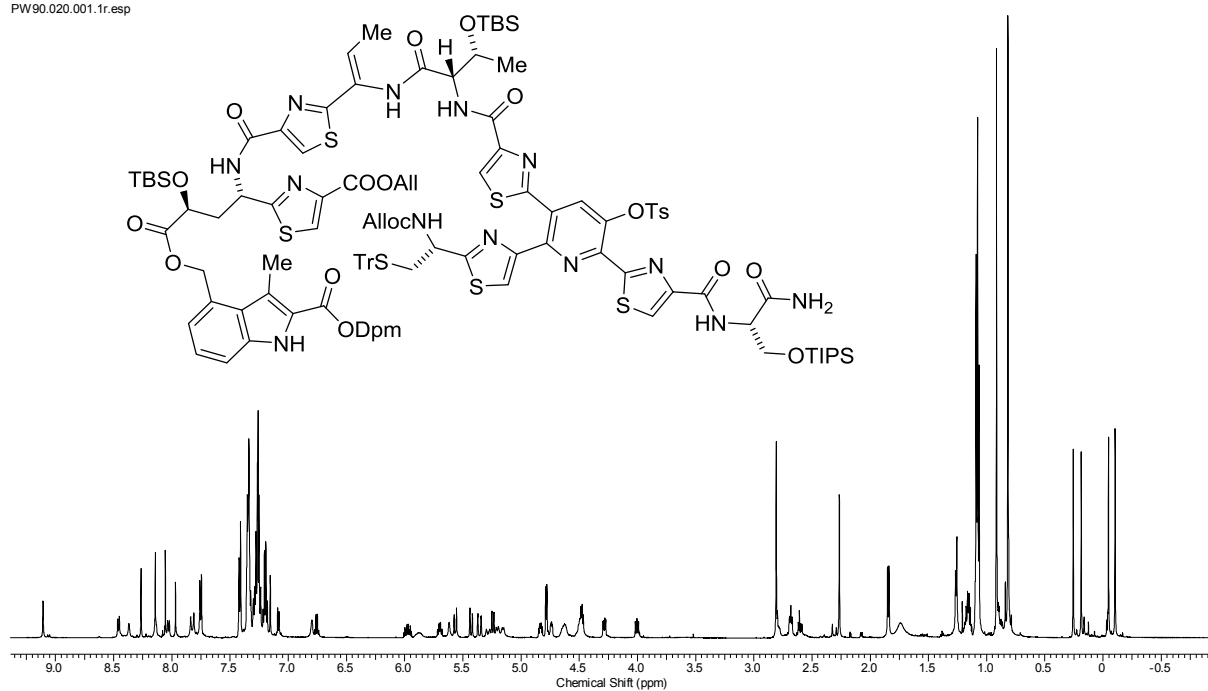


Abbildung 11.63: ^1H -NMR-Spektrum des linearen Vorläufers **114** (600 MHz, CDCl_3).

PW90.022.001.1r.esp

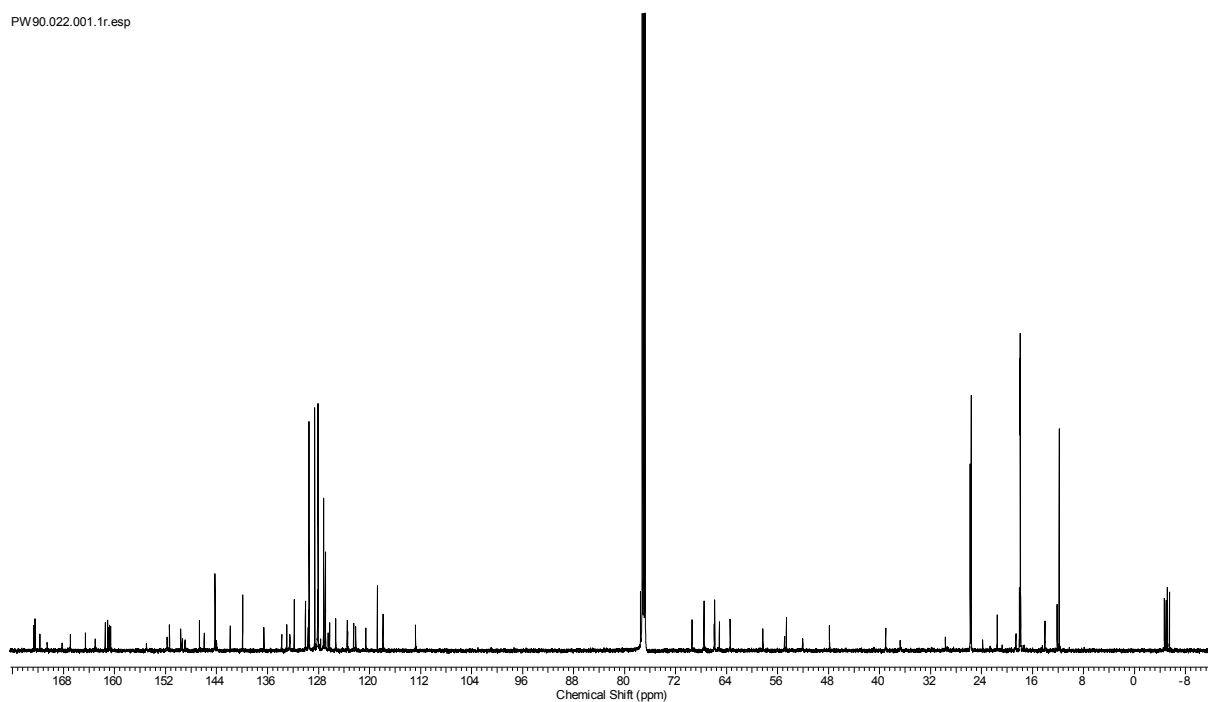


Abbildung 11.64: ^{13}C -NMR-Spektrum des linearen Vorläufers **114** (150 MHz, CDCl_3).

11.2 Spektren zur Totalsynthese von Nosiheptid

PW-106A.010.001.1r.esp

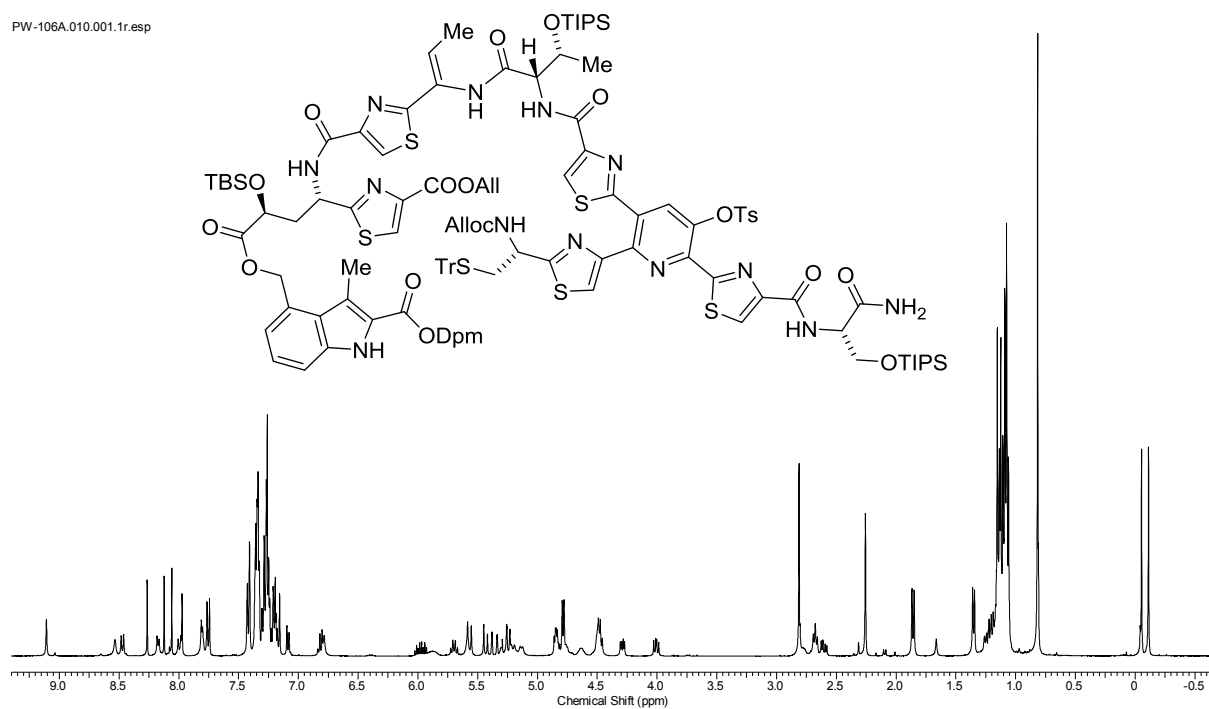


Abbildung 11.65: ^1H -NMR-Spektrum des linearen Vorläufers **115** (400 MHz, CDCl_3).

PW-106A.021.001.1r.esp

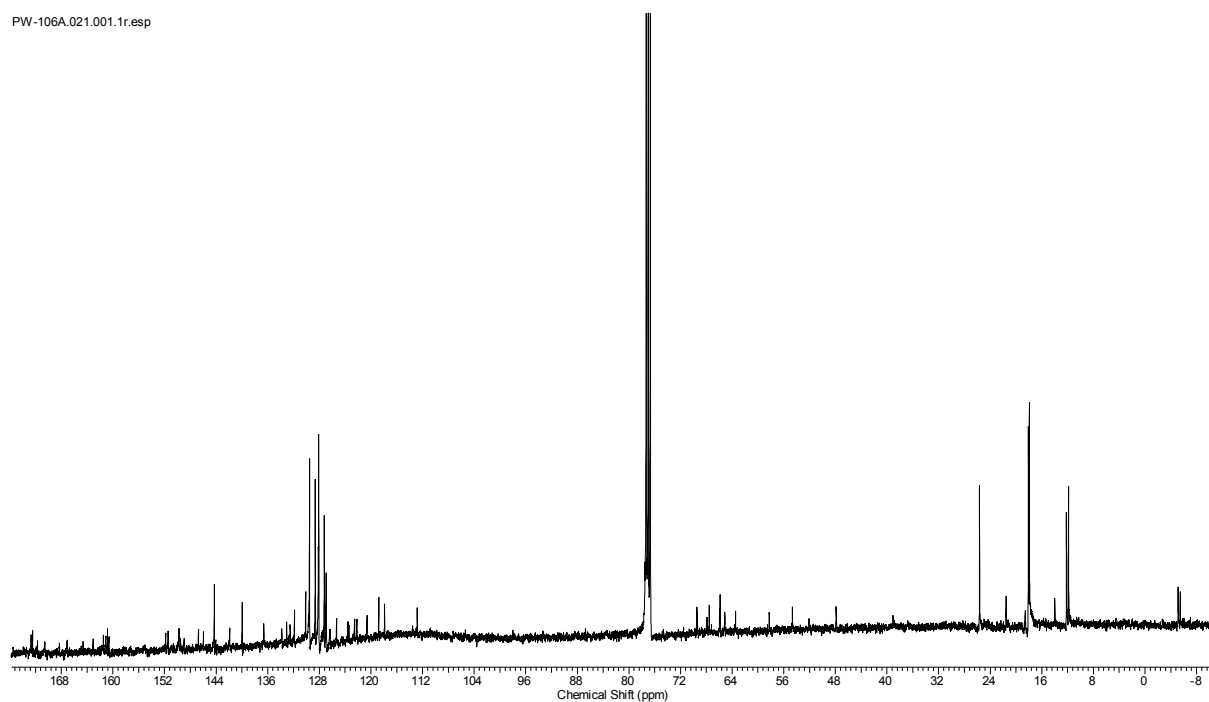


Abbildung 11.66: ^{13}C -NMR-Spektrum des linearen Vorläufers **115** (100 MHz, CDCl_3).

PW92_8.030.001.1r.esp

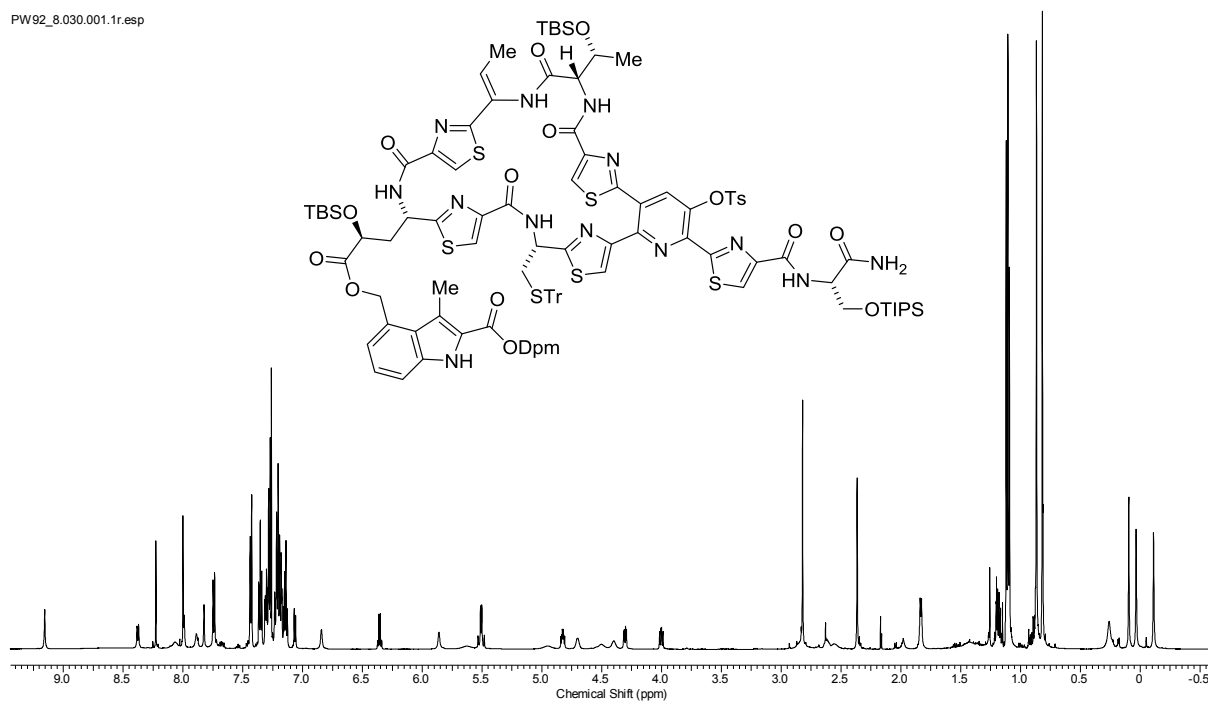


Abbildung 11.67: ^1H -NMR-Spektrum des Makrolactams **175** (600 MHz, CDCl_3).

PW92_8.035.001.1r.esp

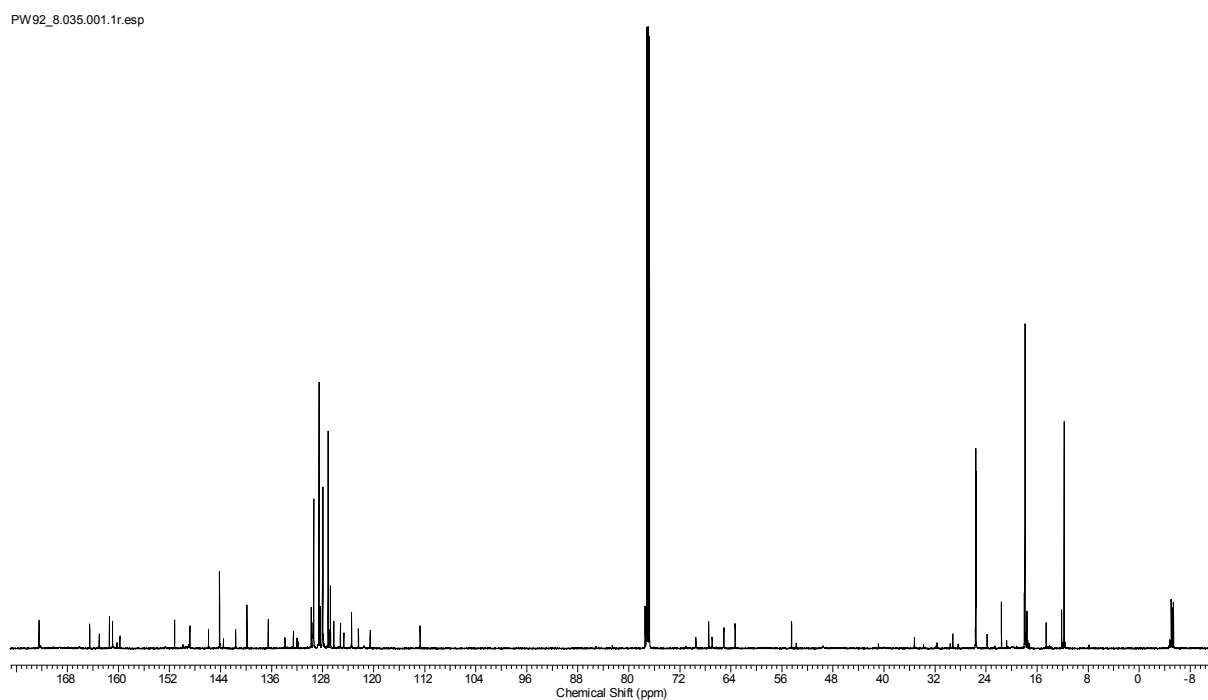


Abbildung 11.68: ^{13}C -NMR-Spektrum des Makrolactams **175** (150 MHz, CDCl_3).

11.2 Spektren zur Totalsynthese von Nosiheptid

PW-107_5.010.001.1r.esp

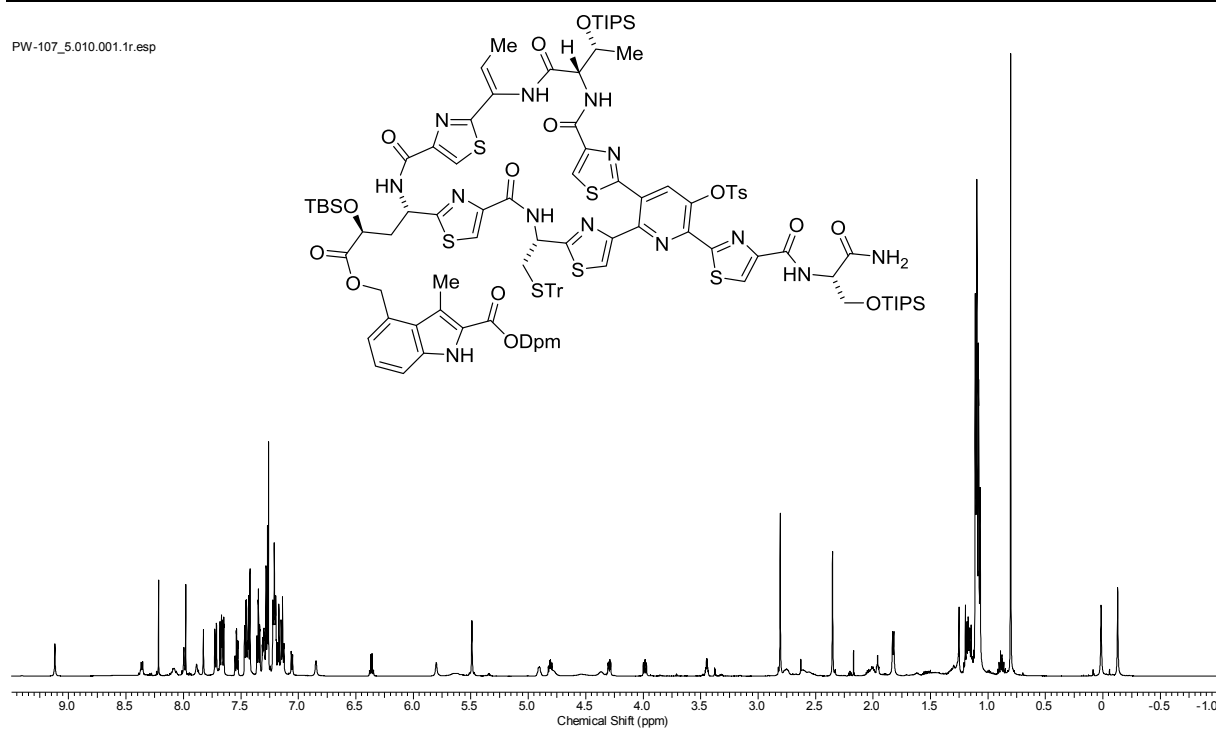


Abbildung 11.69: ^1H -NMR-Spektrum des Makrolactams **176** (600 MHz, CDCl_3).

PW-107_5.011.001.1r.esp

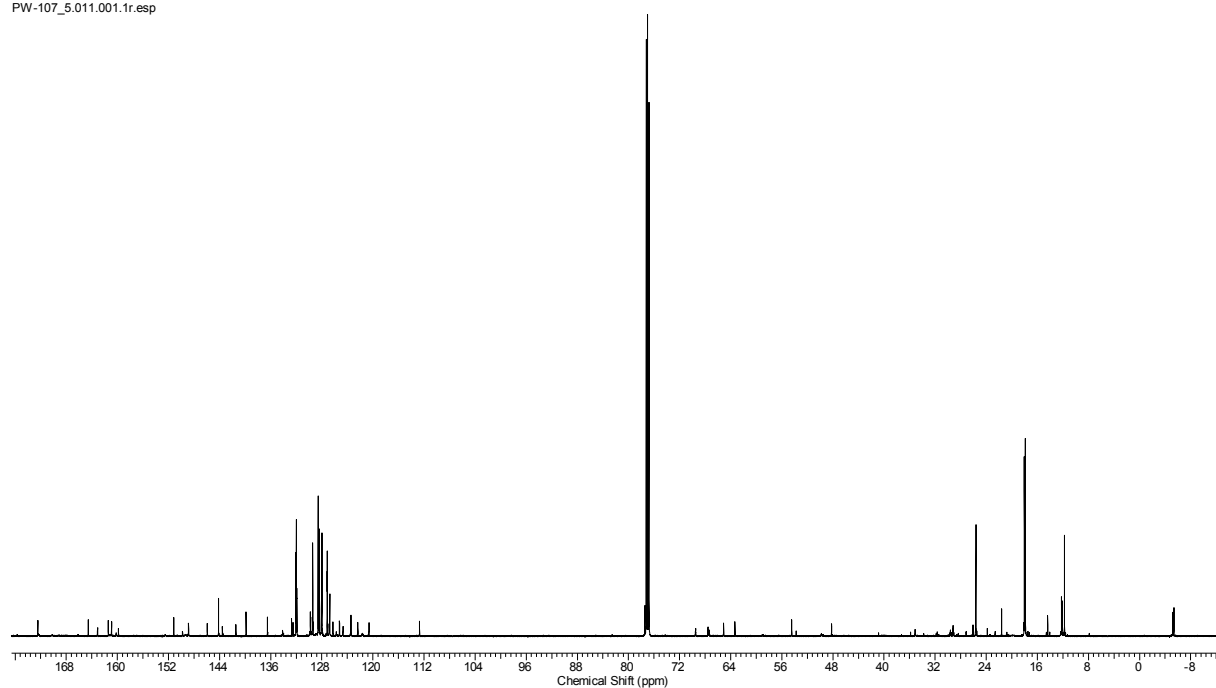


Abbildung 11.70: ^{13}C -NMR-Spektrum des Makrolactams **176** (150 MHz, CDCl_3).

PW-95_6.010.001.1r.esp

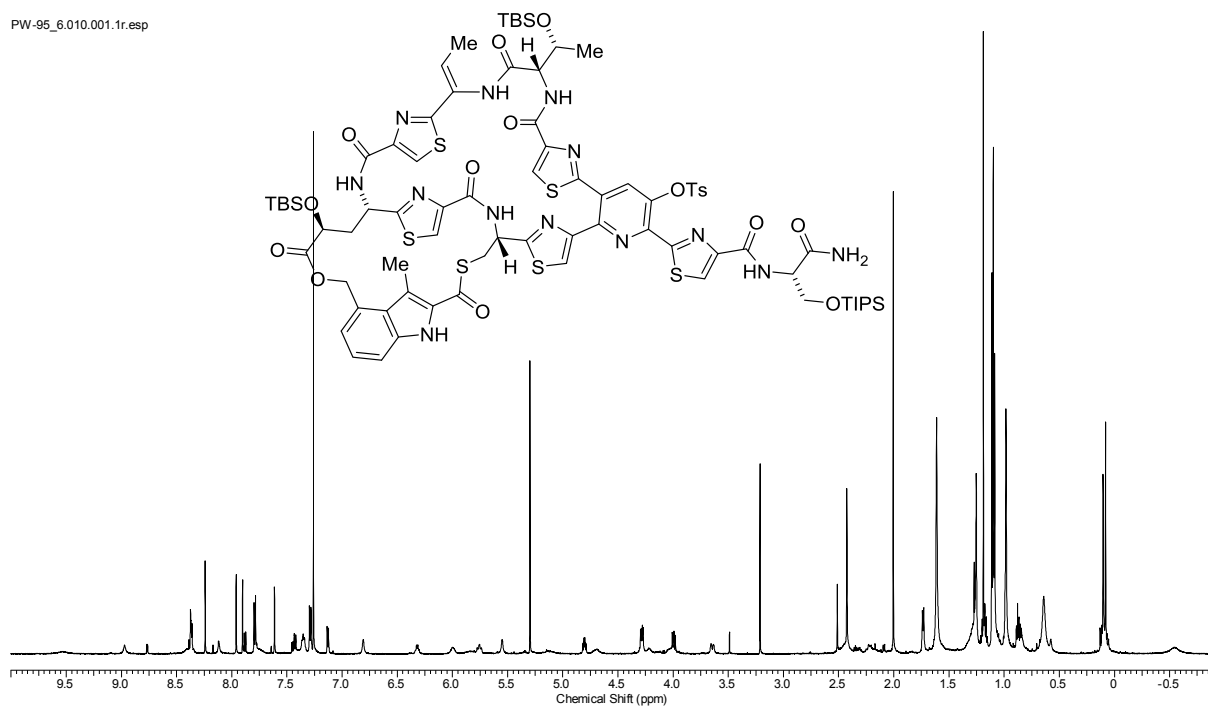


Abbildung 11.71: ^1H -NMR-Spektrum des Makrothiolactons **116** (600 MHz, CDCl_3).

PW-95_6.015.001.1r.esp

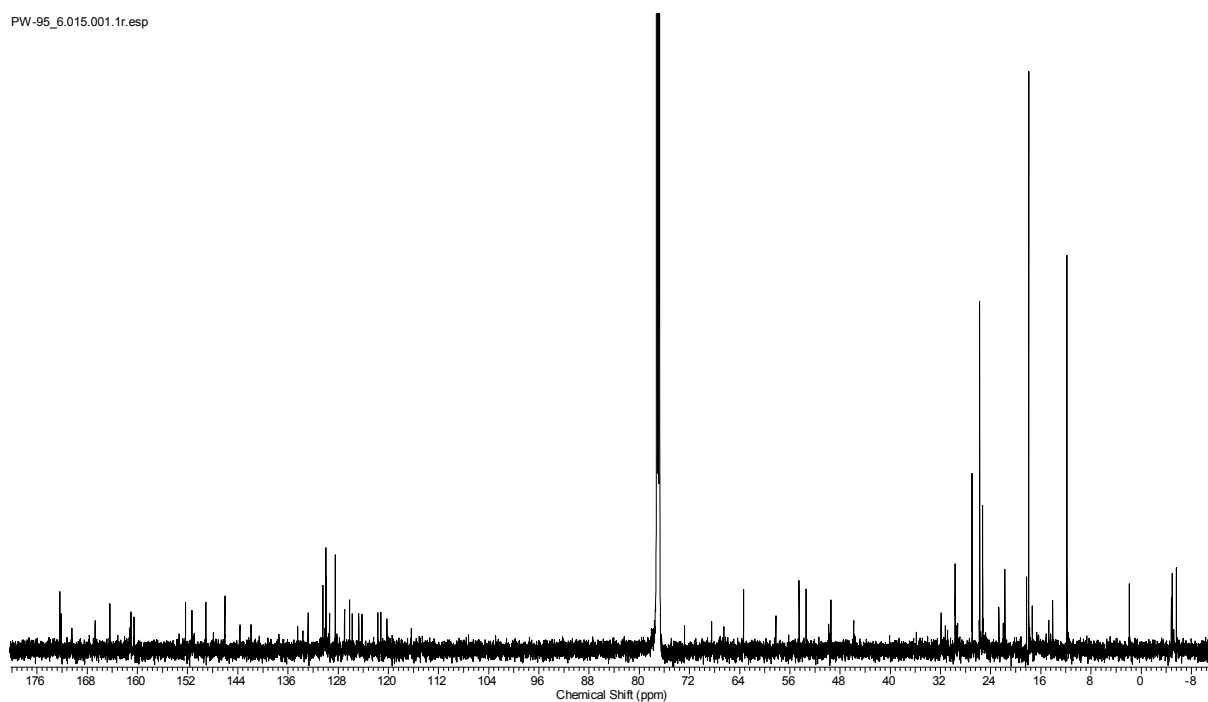


Abbildung 11.72: ^{13}C -NMR-Spektrum des Makrothiolactons **116** (150 MHz, CDCl_3).

11.2 Spektren zur Totalsynthese von Nosiheptid

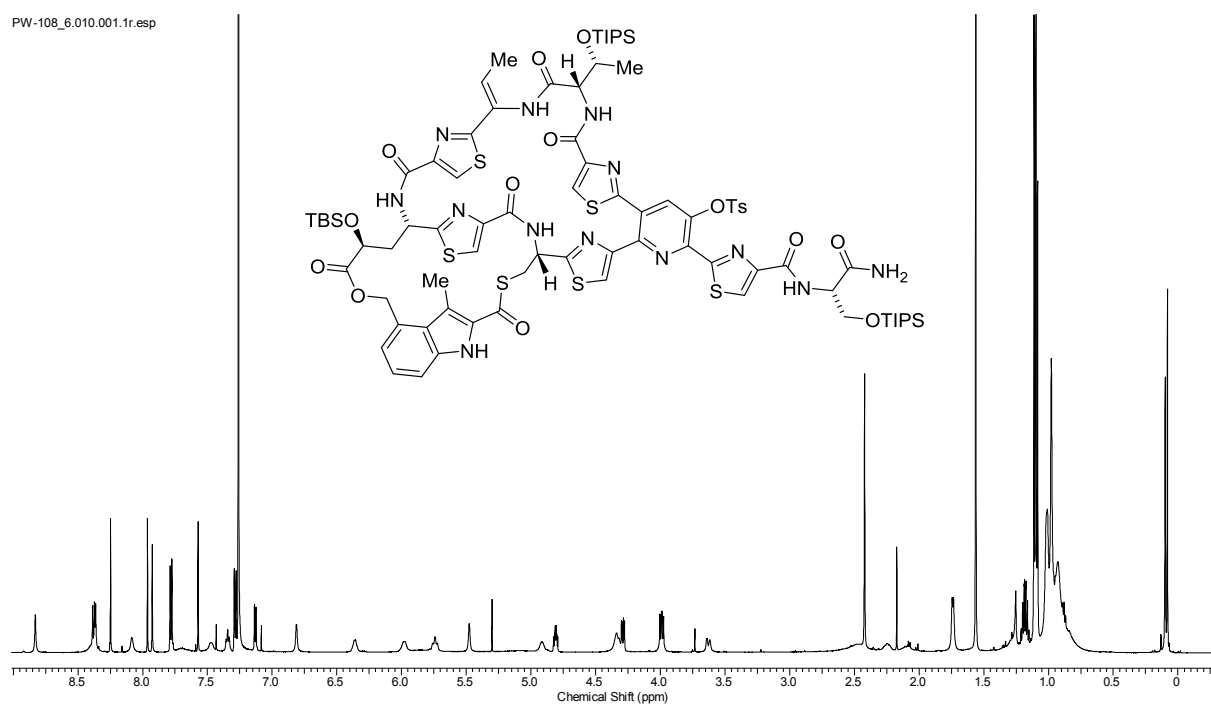


Abbildung 11.73: ^1H -NMR-Spektrum des Makrothiolactons **117** (600 MHz, CDCl_3).

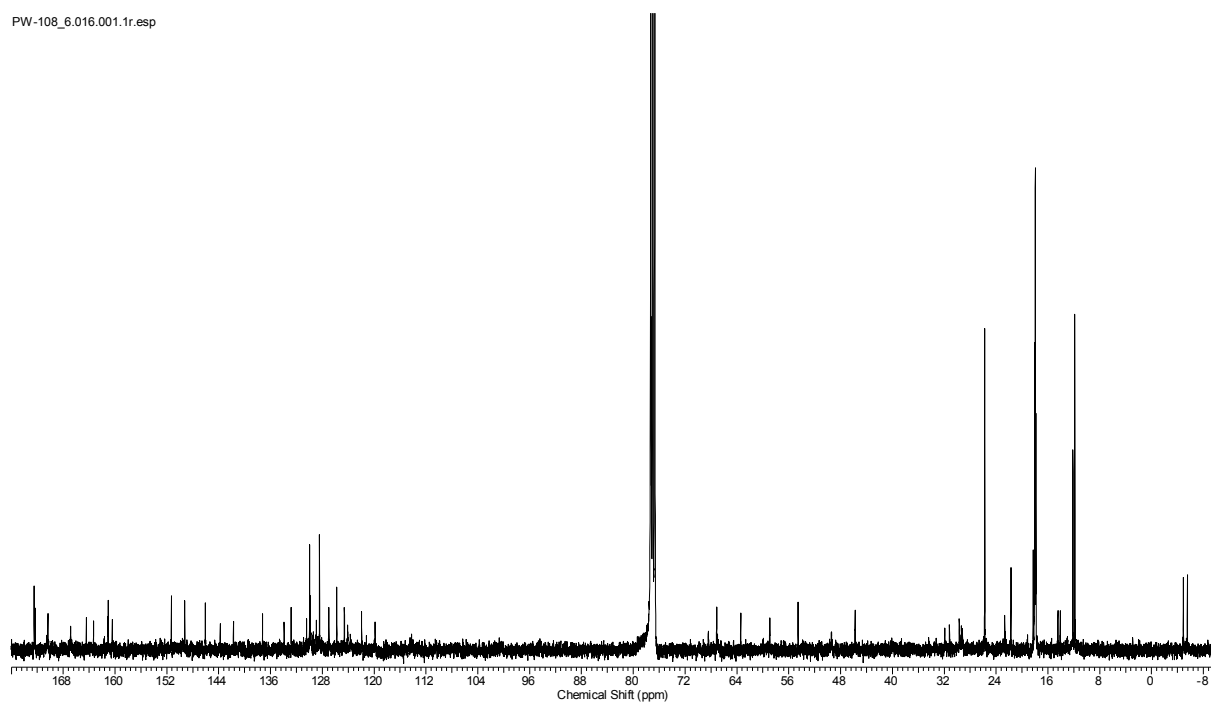


Abbildung 11.74: ^{13}C -NMR-Spektrum des Makrothiolactons **117** (100 MHz, CDCl_3).

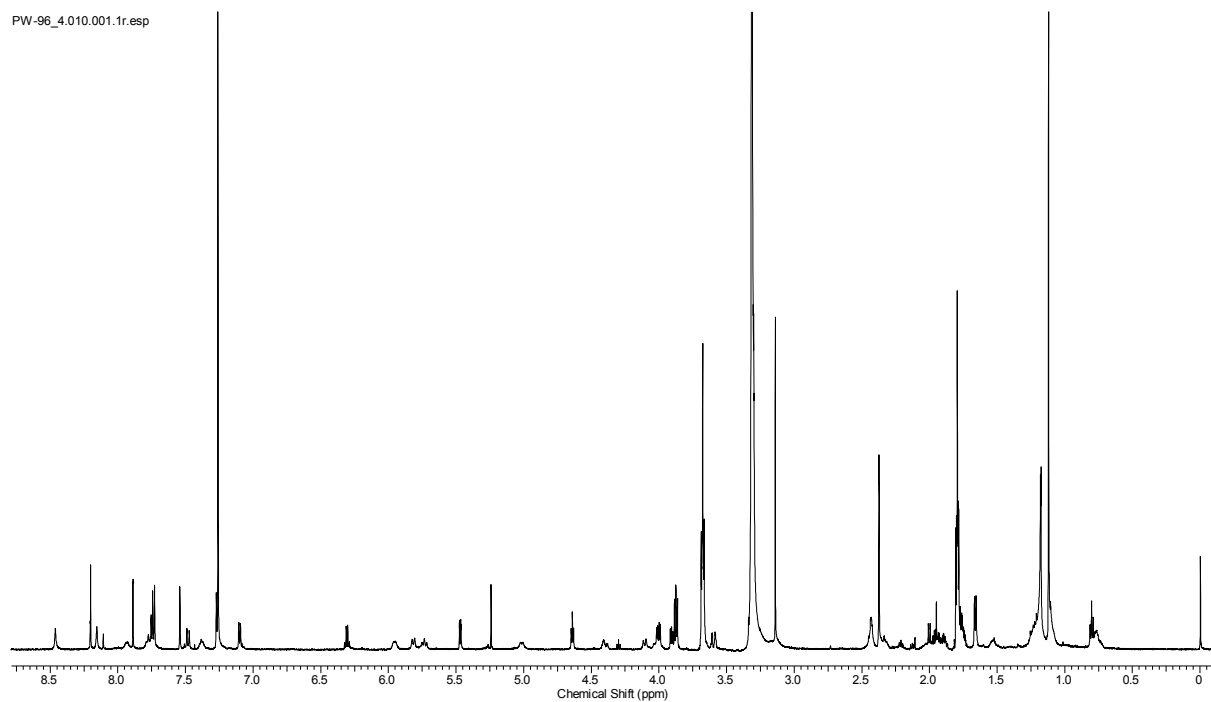
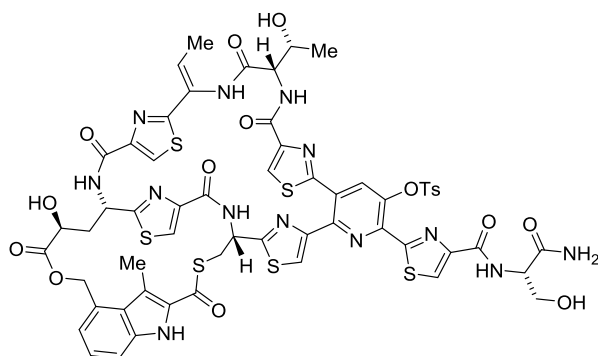


Abbildung 11.75: ^1H -NMR-Spektrum von Ts-Hydrato-Nosiheptid **177** (600 MHz, $\text{CDCl}_3/\text{MeOH-}d_4$, 9:1).

11.2 Spektren zur Totalsynthese von Nosiheptid

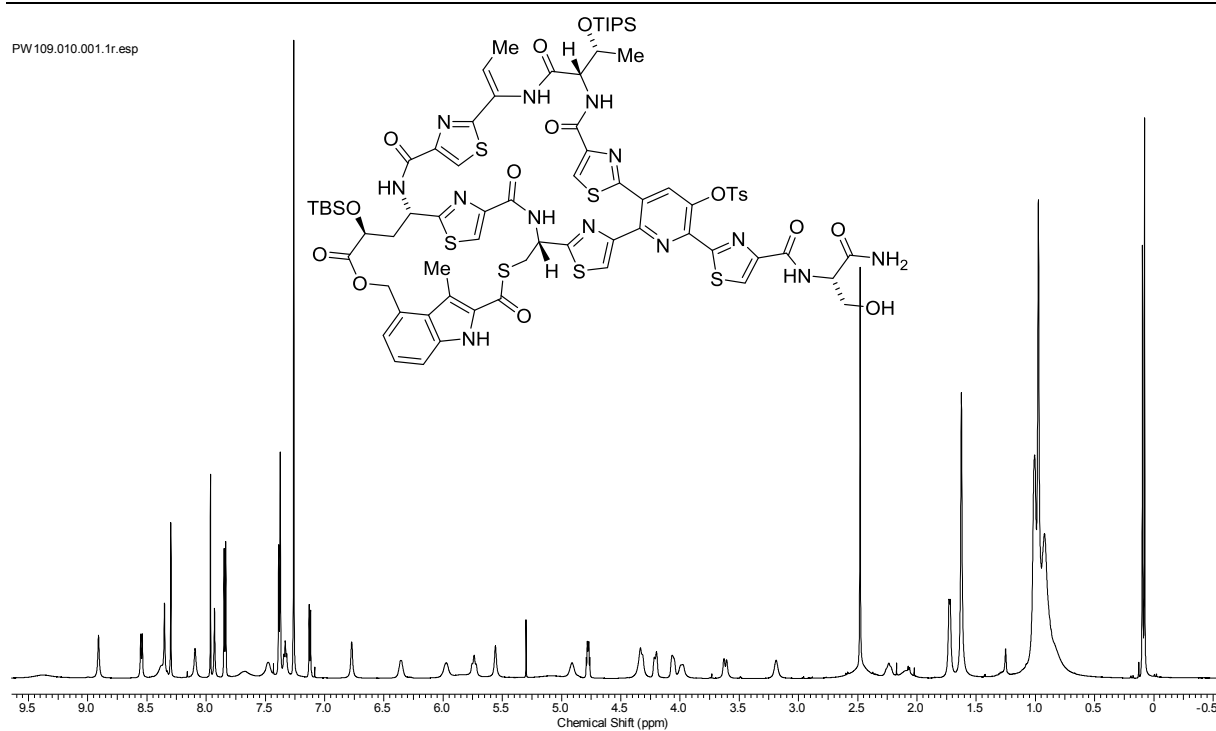


Abbildung 11.76: ^1H -NMR-Spektrum des Serinyl-Alkohols **179** (600 MHz, CDCl_3).

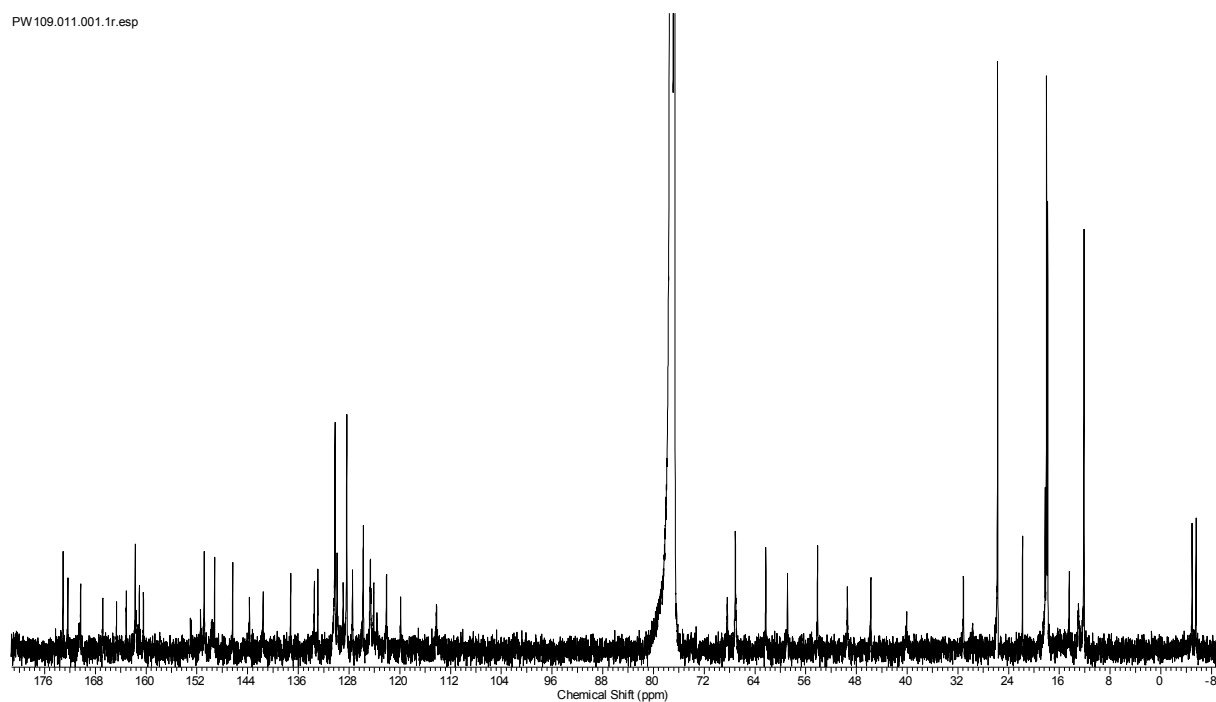


Abbildung 11.77: ^{13}C -NMR-Spektrum des Serinyl-Alkohols **179** (100 MHz, CDCl_3).

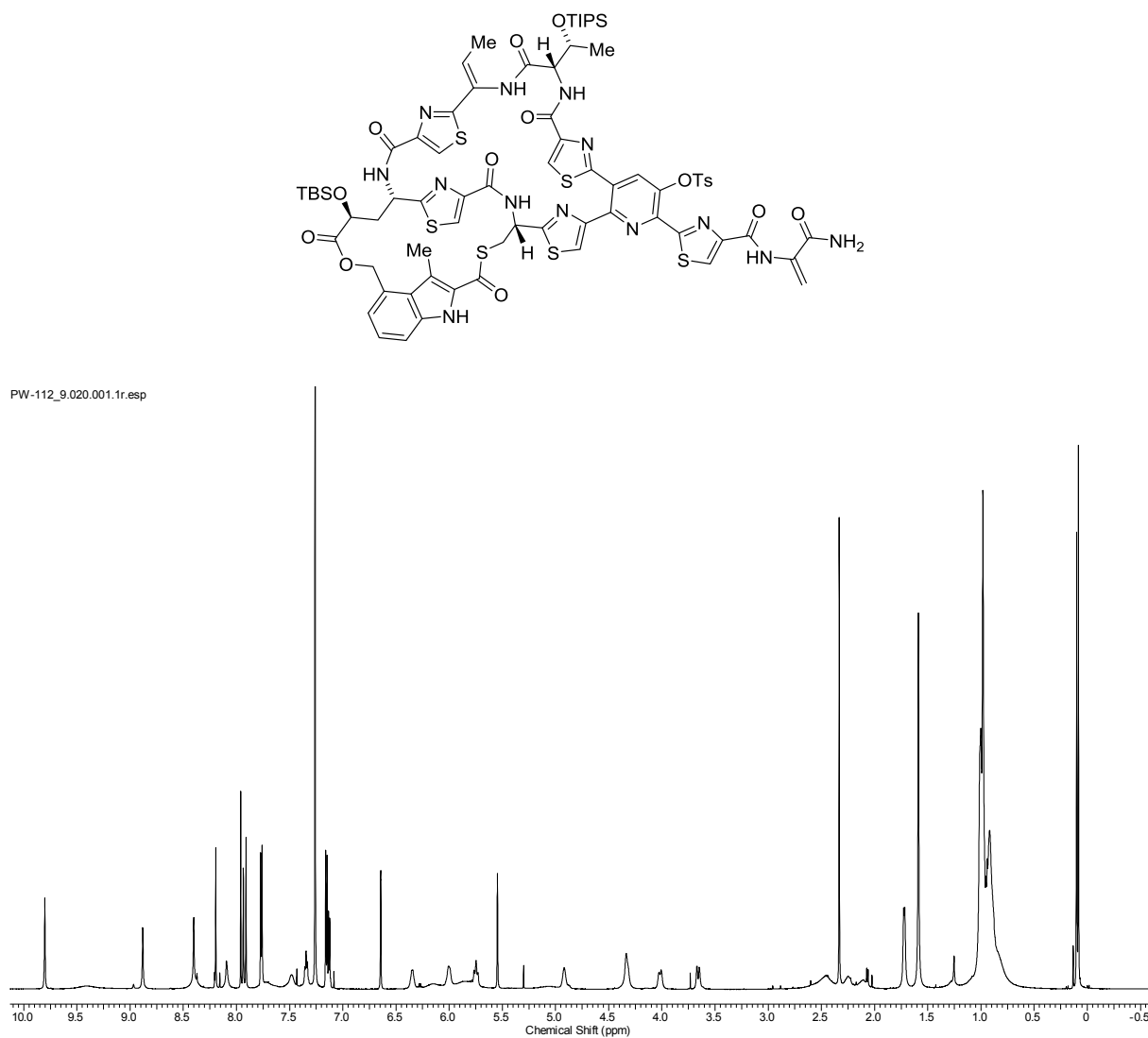


Abbildung 11.78: ^1H -NMR-Spektrum des Dehydroalanins **180** (600 MHz, CDCl_3).

11.2 Spektren zur Totalsynthese von Nosiheptid

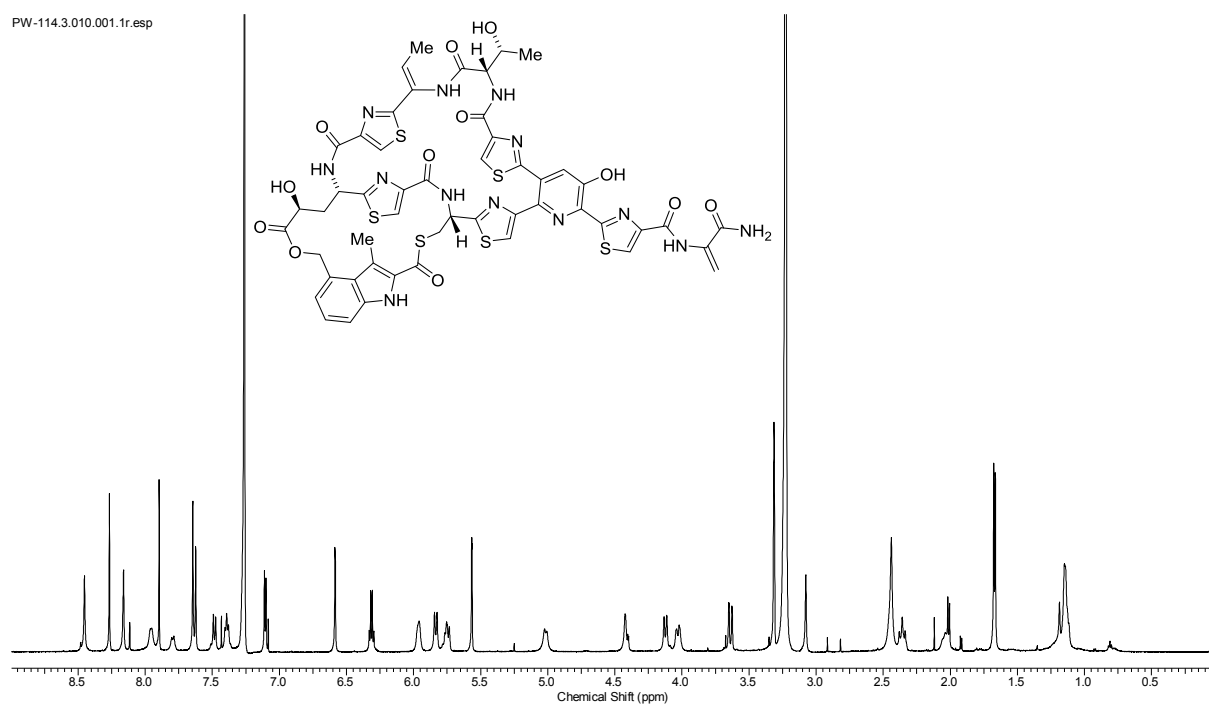


Abbildung 11.79: ¹H-NMR-Spektrum des synth. Nosiheptids (**6**, 600 MHz, CDCl₃/MeOH-*d*₄, 9:1).

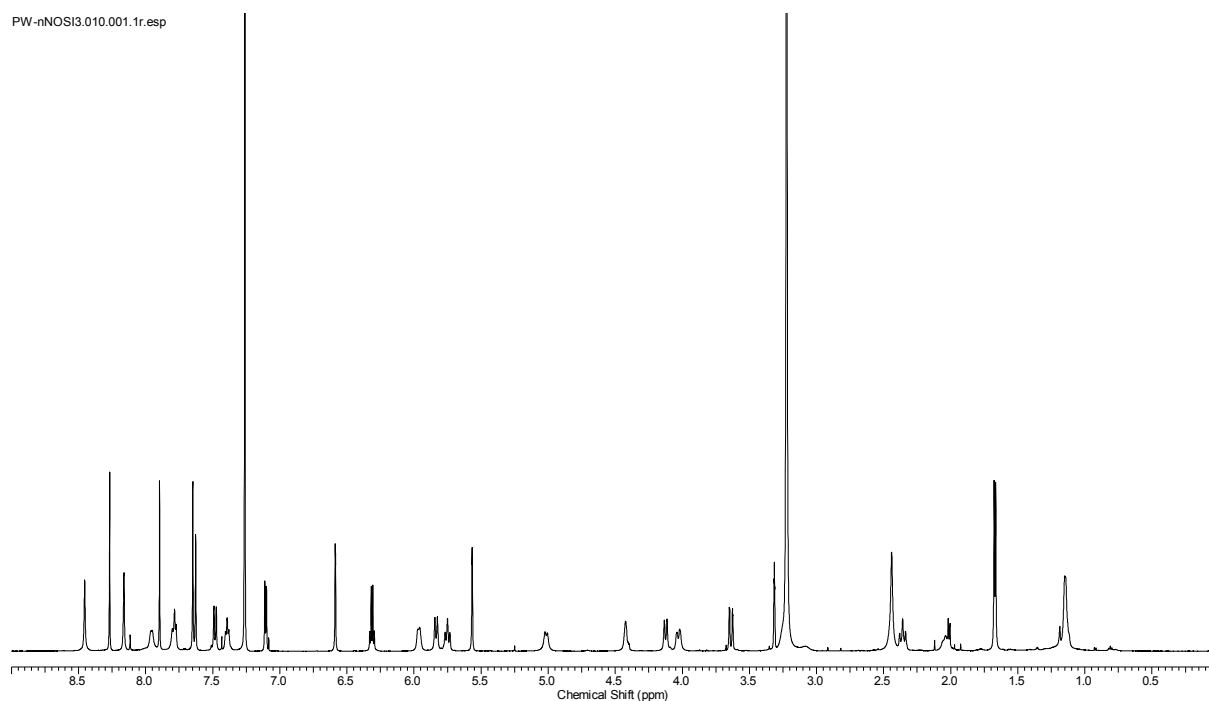


Abbildung 11.80: ¹H-NMR-Spektrum des nat. Nosiheptids (**6**, 600 MHz, CDCl₃/MeOH-*d*₄, 9:1).

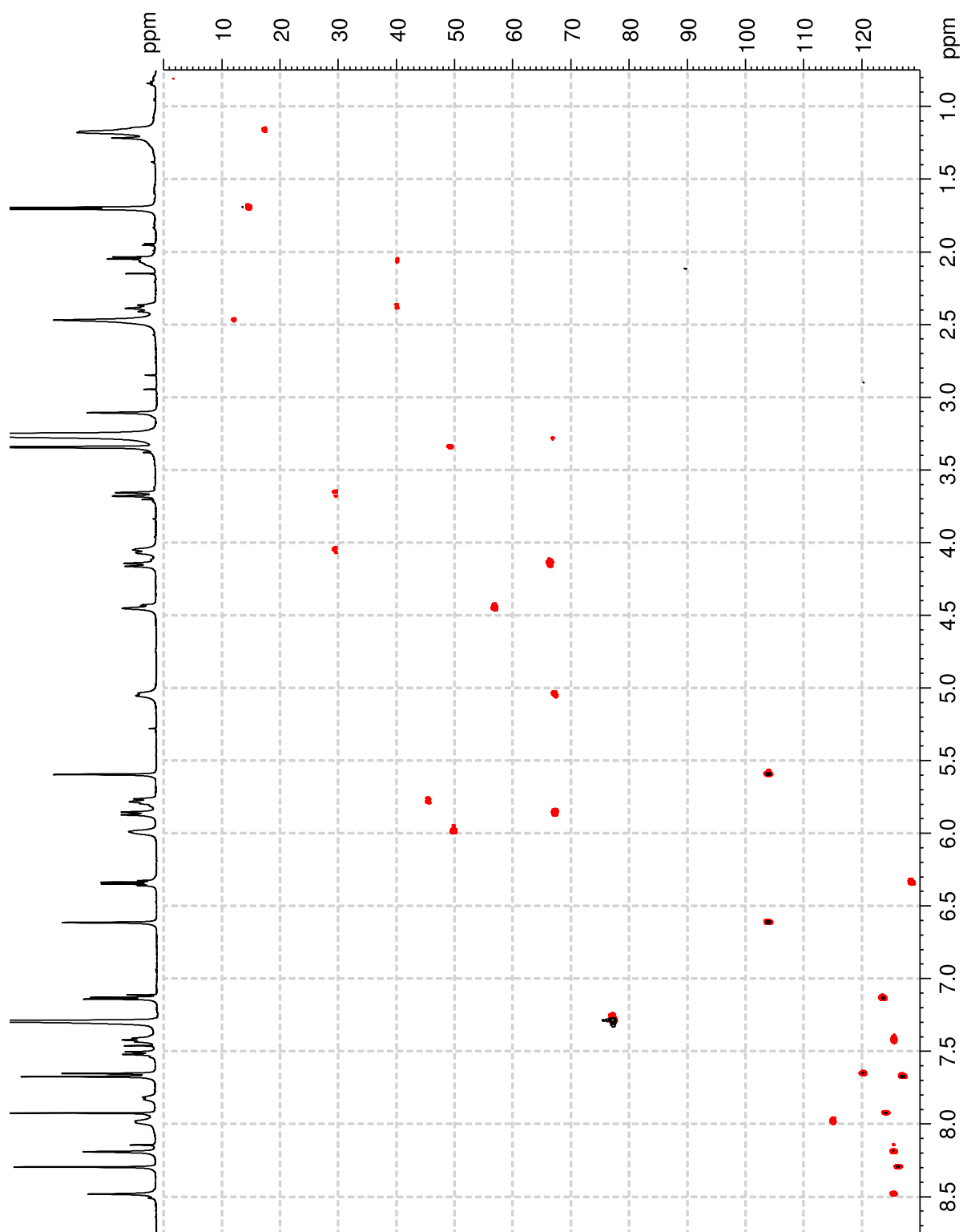


Abbildung 11.81: ^1H - ^{13}C -HSQC des syn. Nosiheptids (**6**, 600 MHz, $\text{CDCl}_3/\text{MeOH-}d_4$, 9:1).

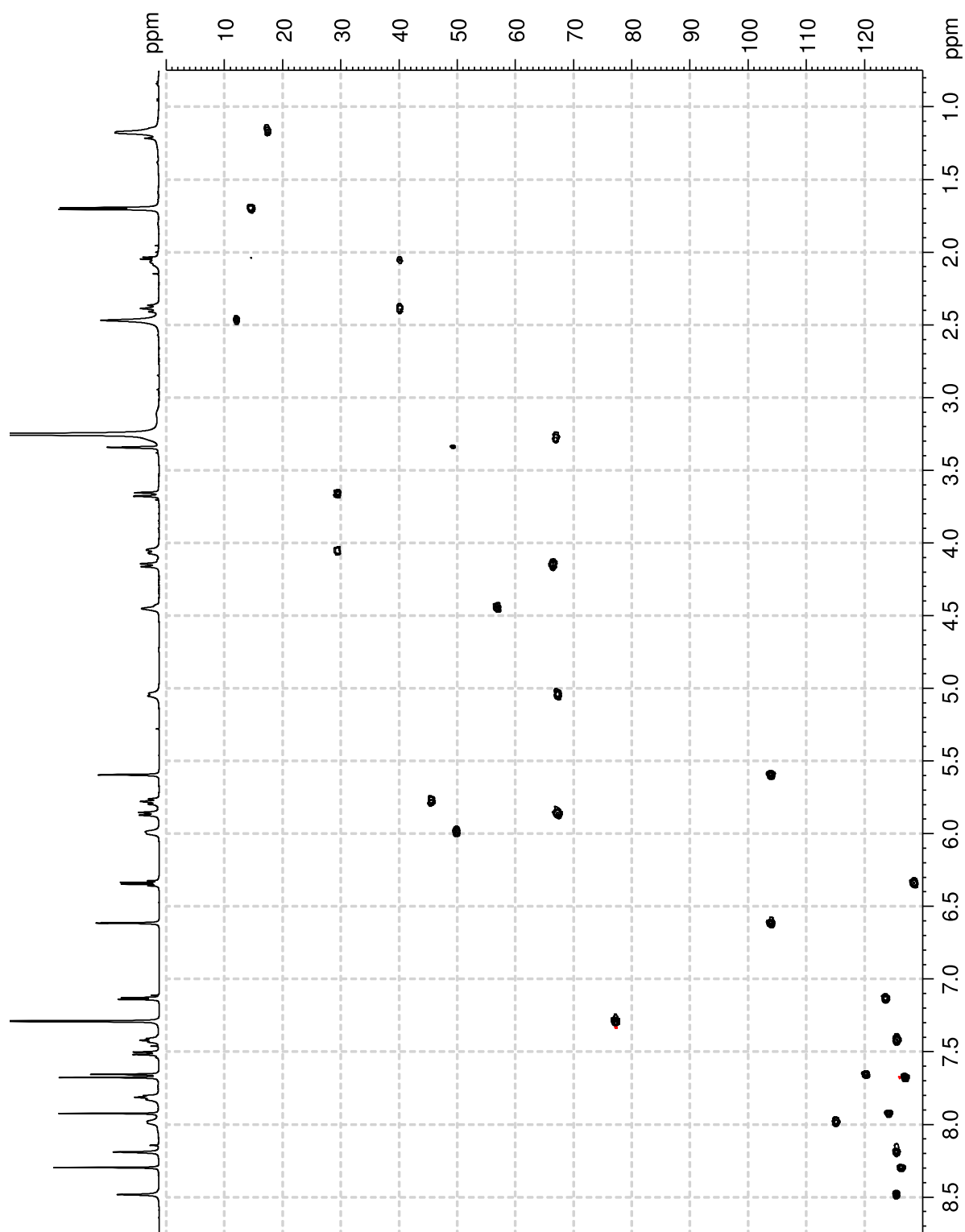


Abbildung 11.82: ^1H - ^{13}C -HSQC des nat. Nosiheptids (6, 600 MHz, $\text{CDCl}_3/\text{MeOH-}d_4$, 9:1).

11.3 Spektren zu Nachbargruppen-assistierten Umsetzungen

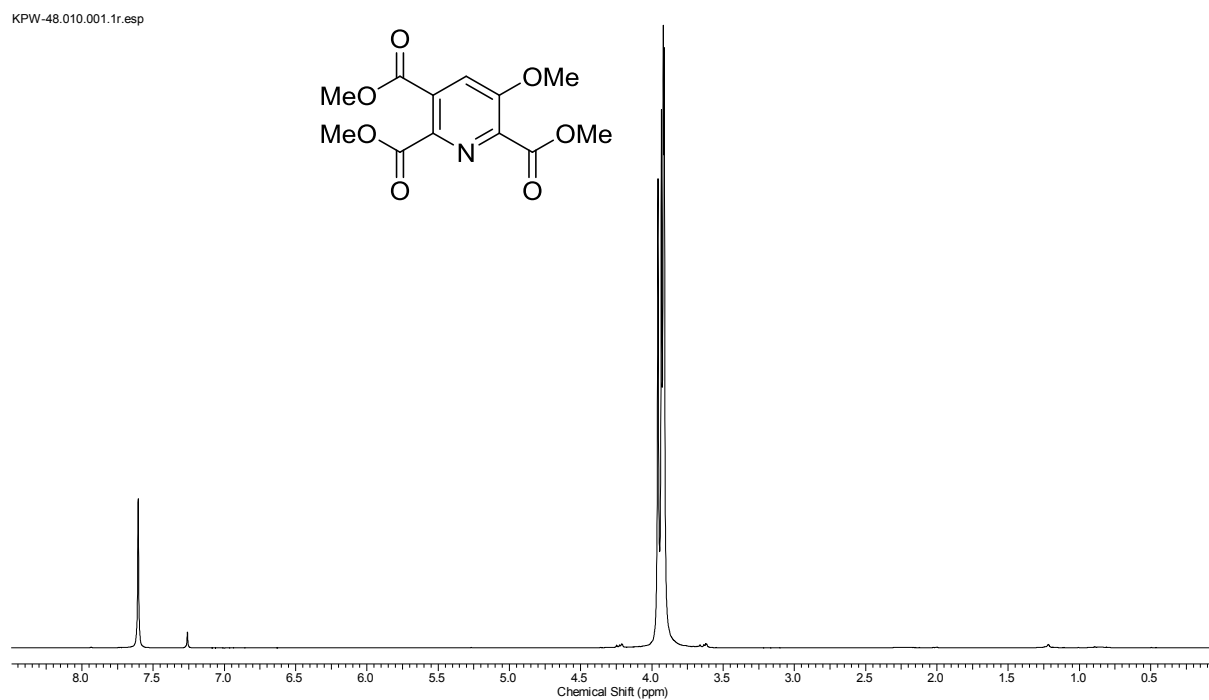


Abbildung 11.83: ^1H -NMR-Spektrum des Methylethers **98** (250 MHz, CDCl_3).

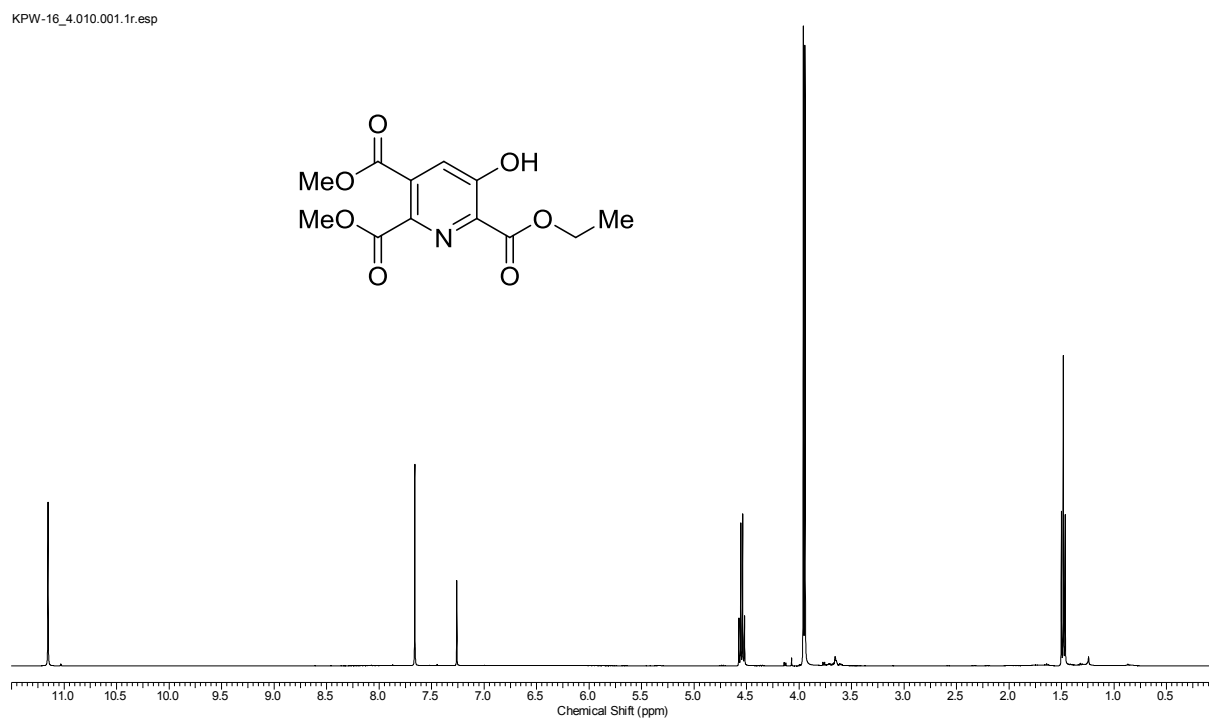


Abbildung 11.84: ^1H -NMR-Spektrum des Ethylesters **196** (400 MHz, CDCl_3).

11.3 Spektren zu Nachbargruppen-assistierten Umsetzungen

KPW-67.010.001.1r.esp

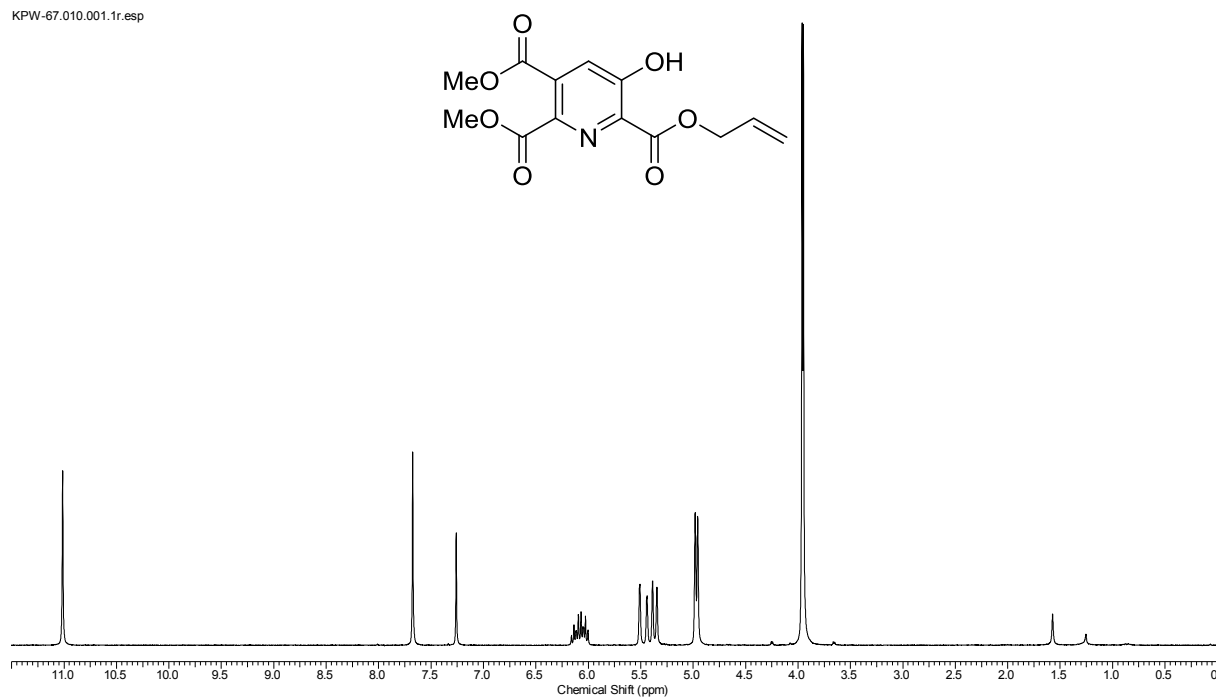


Abbildung 11.85: ¹H-NMR-Spektrum des Allylesters **197** (250 MHz, CDCl₃).

KPW-70.010.001.1r.esp

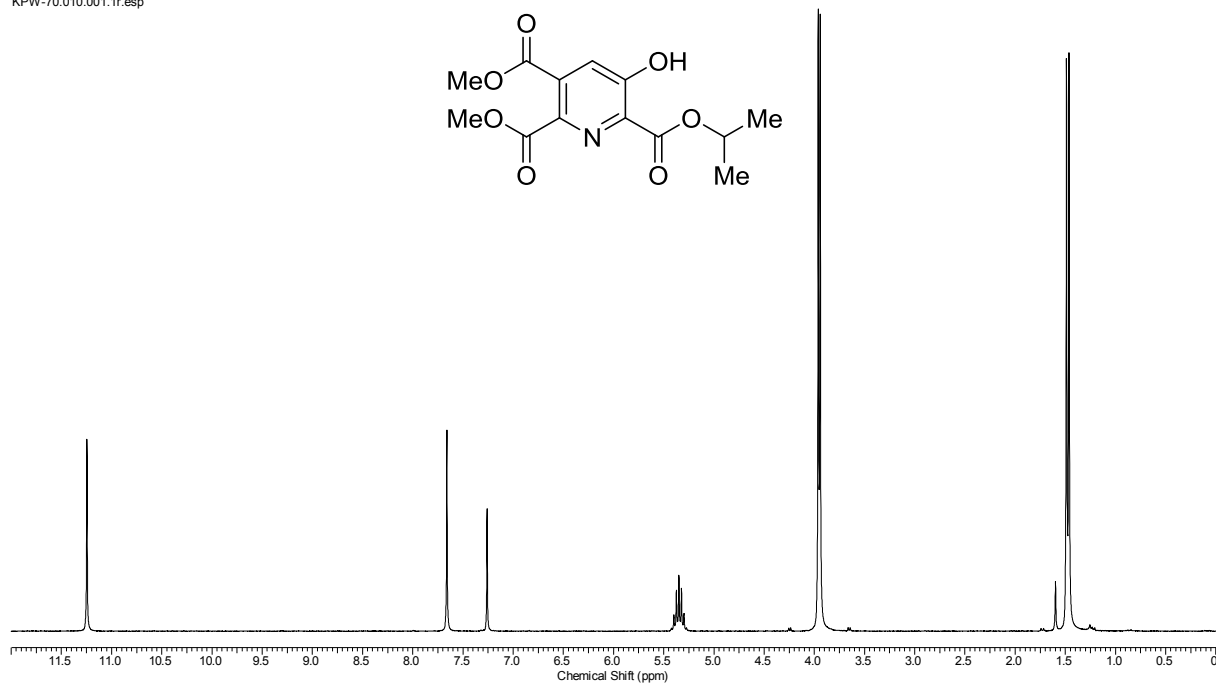


Abbildung 11.86: ¹H-NMR-Spektrum des 2-Propylesters **198** (250 MHz, CDCl₃).

KPW-69.010.001.1r.esp

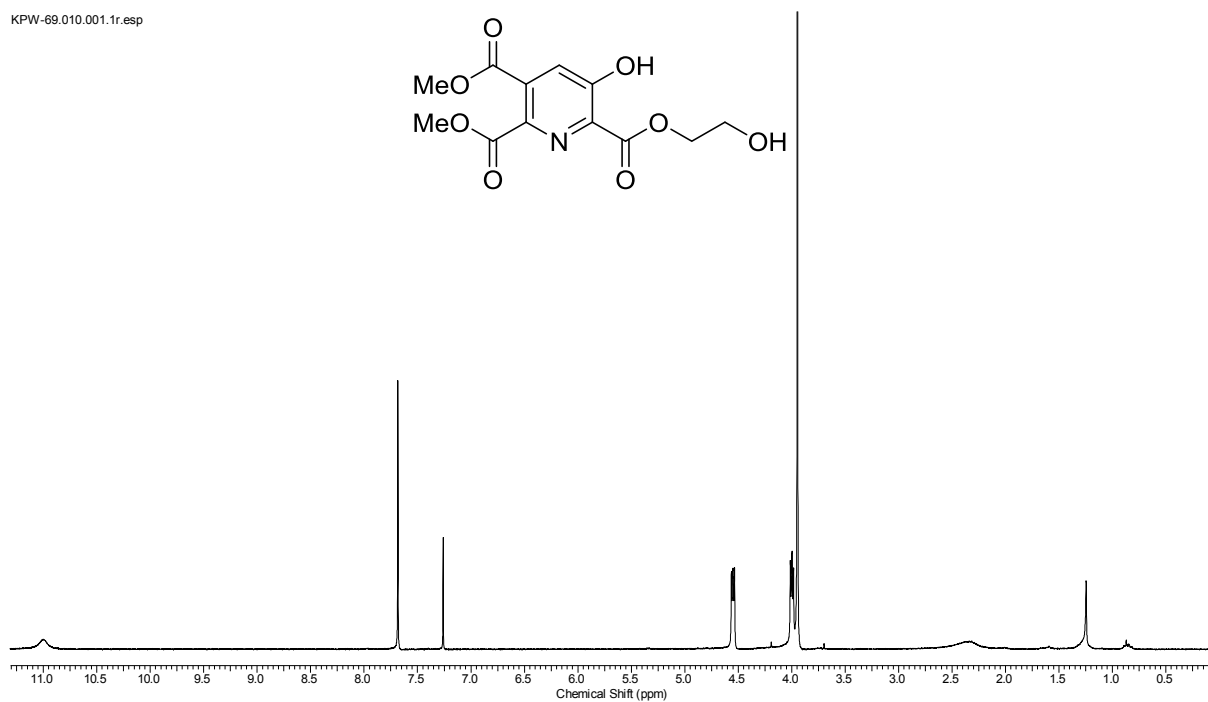


Abbildung 11.87: ¹H-NMR-Spektrum des Glycolesters **199** (300 MHz, CDCl₃).

KPW-66.010.001.1r.esp

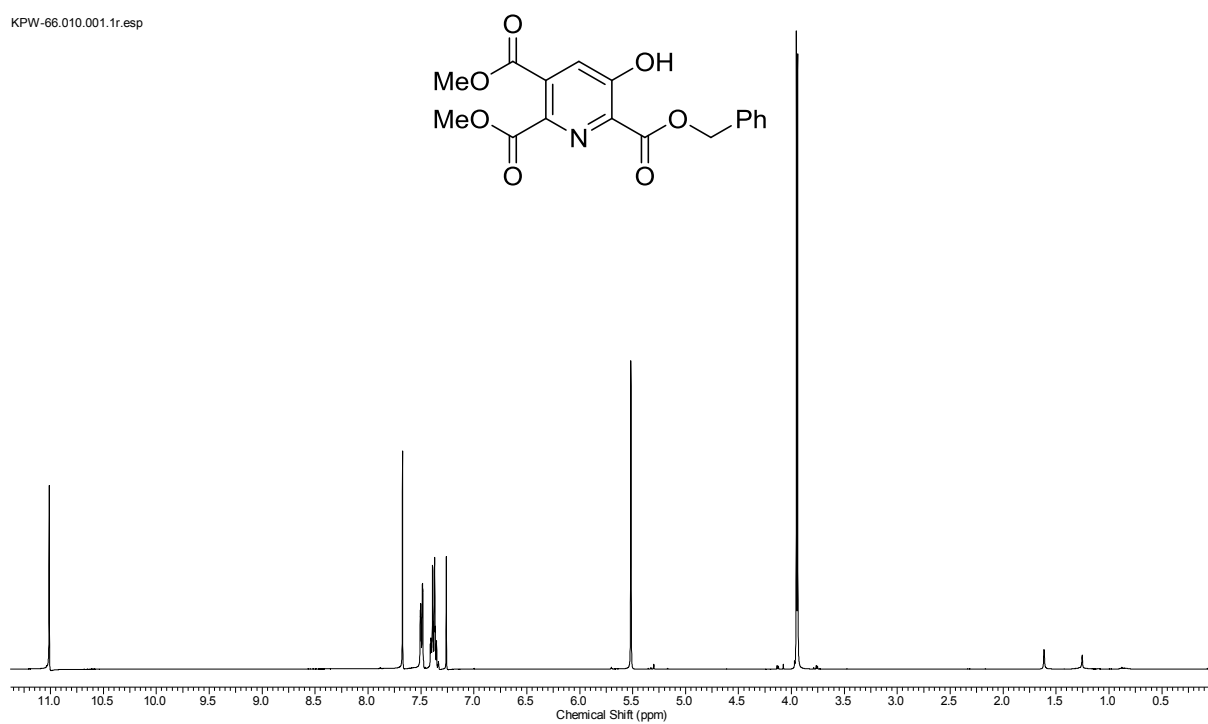


Abbildung 11.88: ¹H-NMR-Spektrum des Benzylesters **200** (400 MHz, CDCl₃).

11.3 Spektren zu Nachbargruppen-assistierten Umsetzungen

KPW-77.010.001.1r.esp

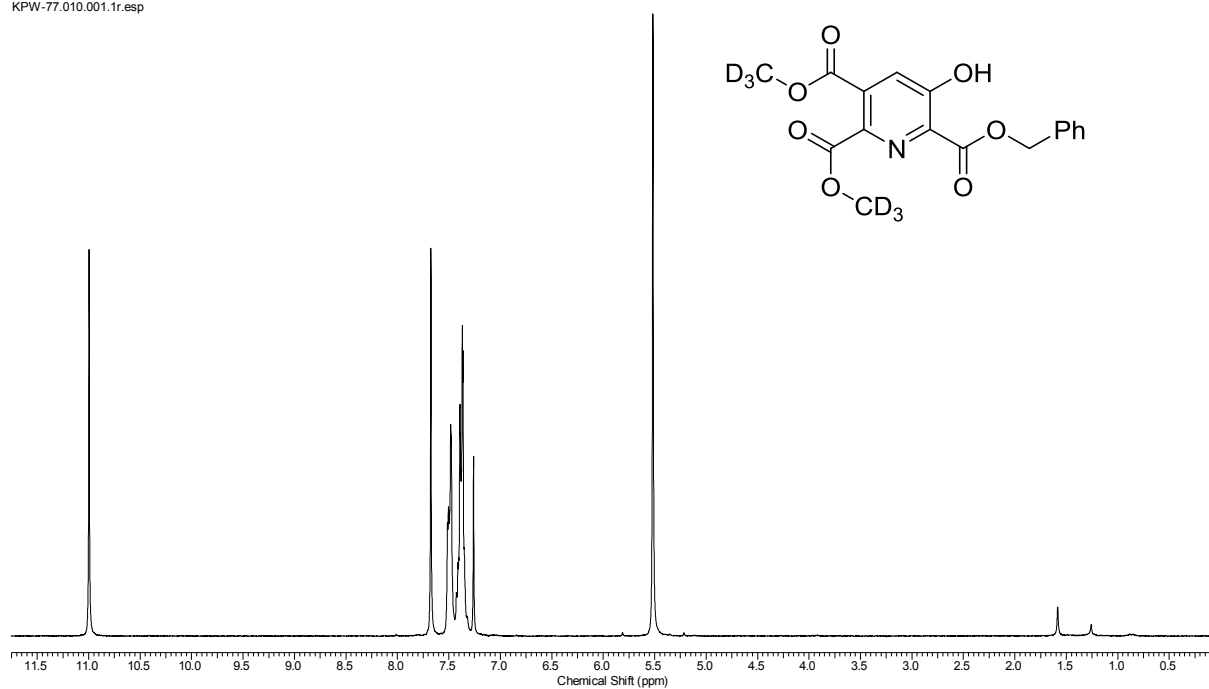


Abbildung 11.89: ^1H -NMR-Spektrum des Benzylesters **201** (250 MHz, CDCl_3).

KPW-50.010.001.1r.esp

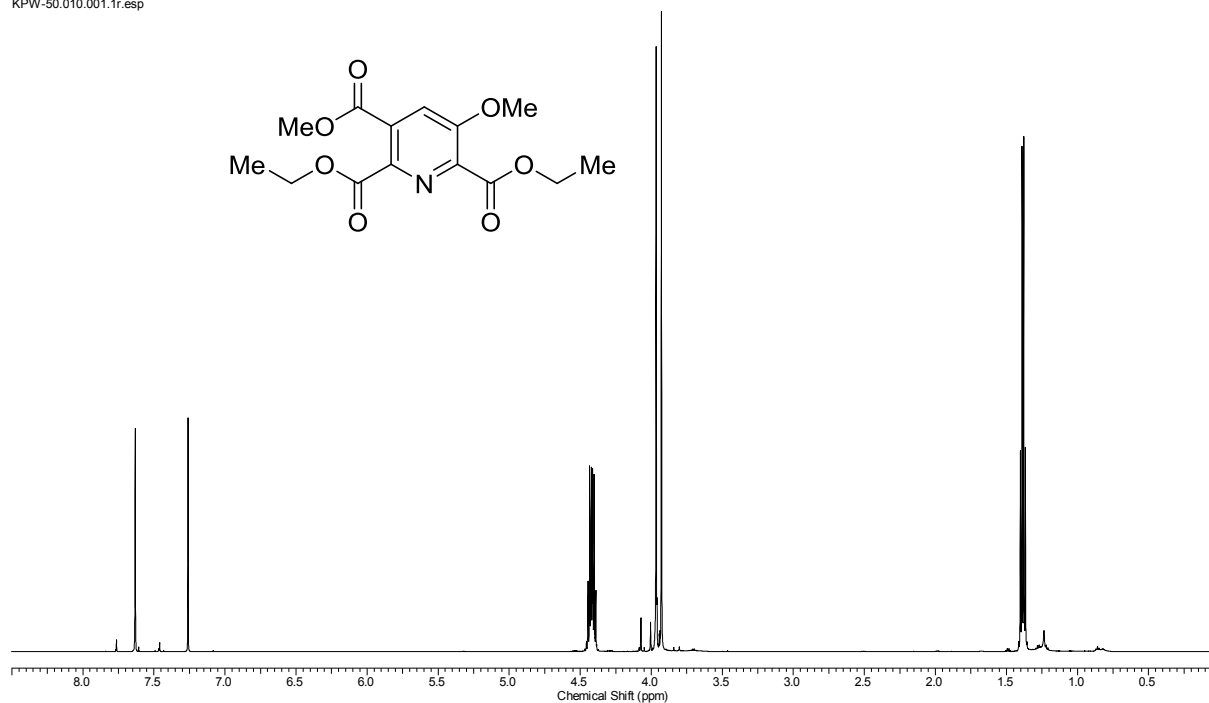


Abbildung 11.90: ^1H -NMR-Spektrum des Diethylesters **203** (600 MHz, CDCl_3).

KPW_95.010.001.1r.esp

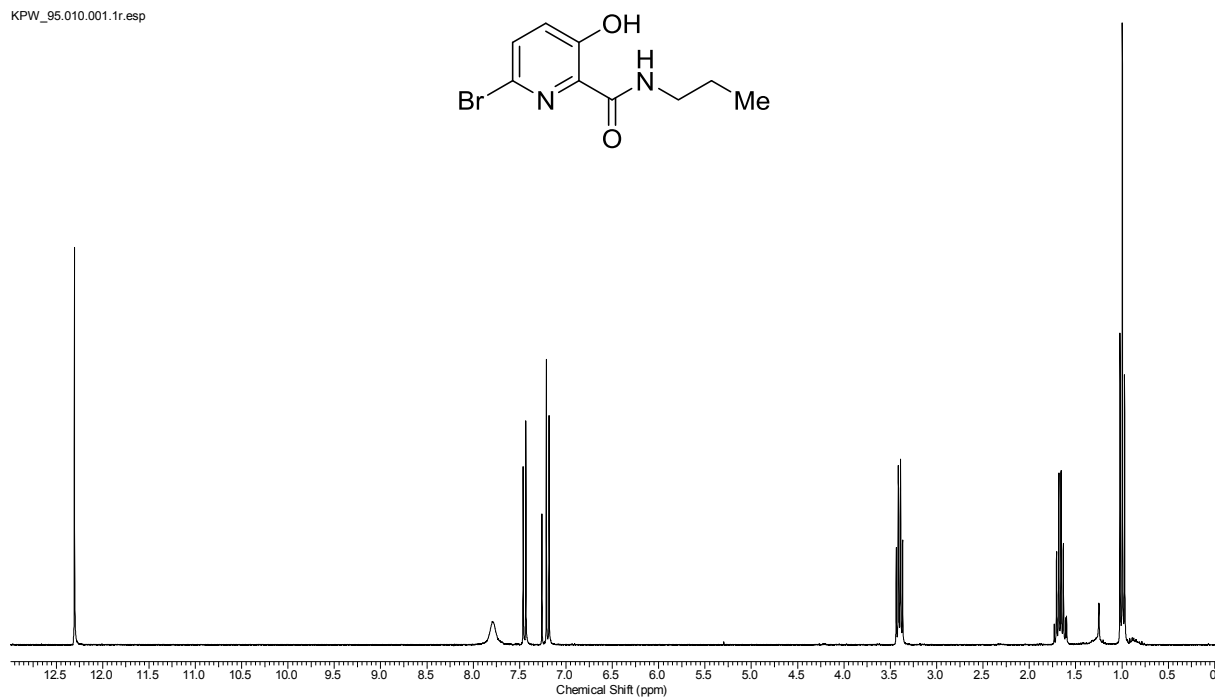


Abbildung 11.91: ¹H-NMR-Spektrum des *n*-Propylamids **205** (300 MHz, CDCl₃).

WK22.040.001.1r.esp

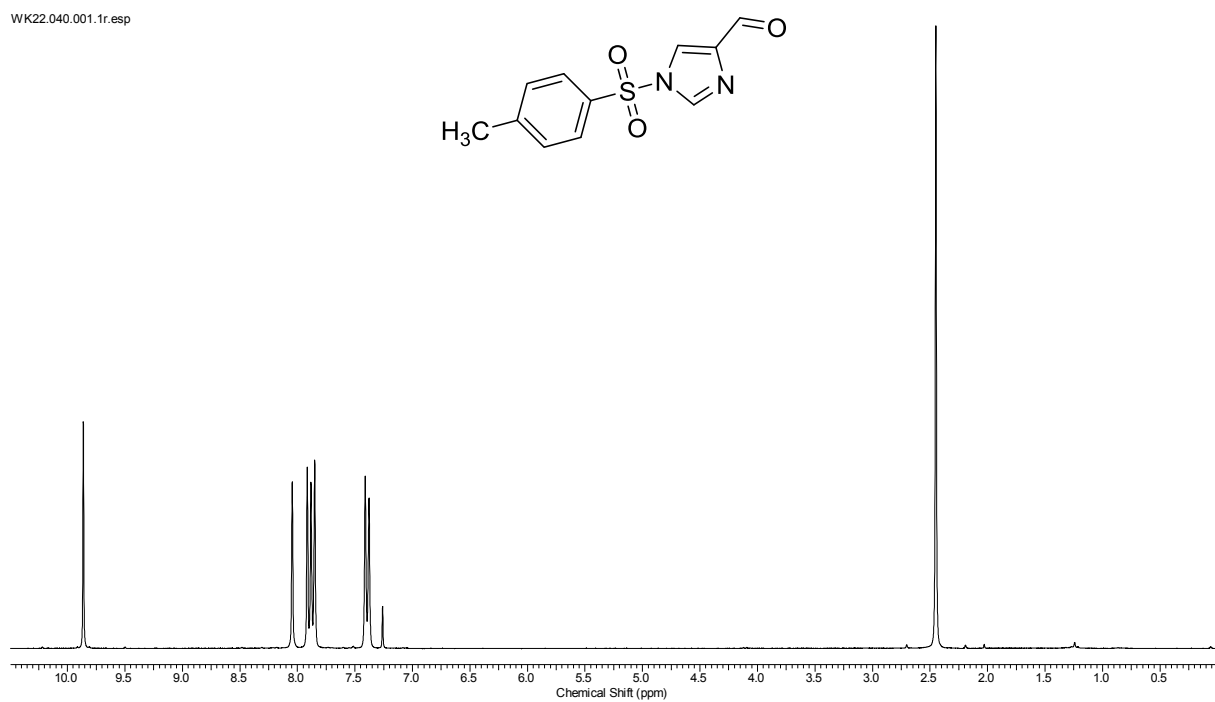


Abbildung 11.92: ¹H-NMR-Spektrum des Aldehyds **207** (250 MHz, CDCl₃).

11.3 Spektren zu Nachbargruppen-assistierten Umsetzungen

WK23.050.001.1r.esp

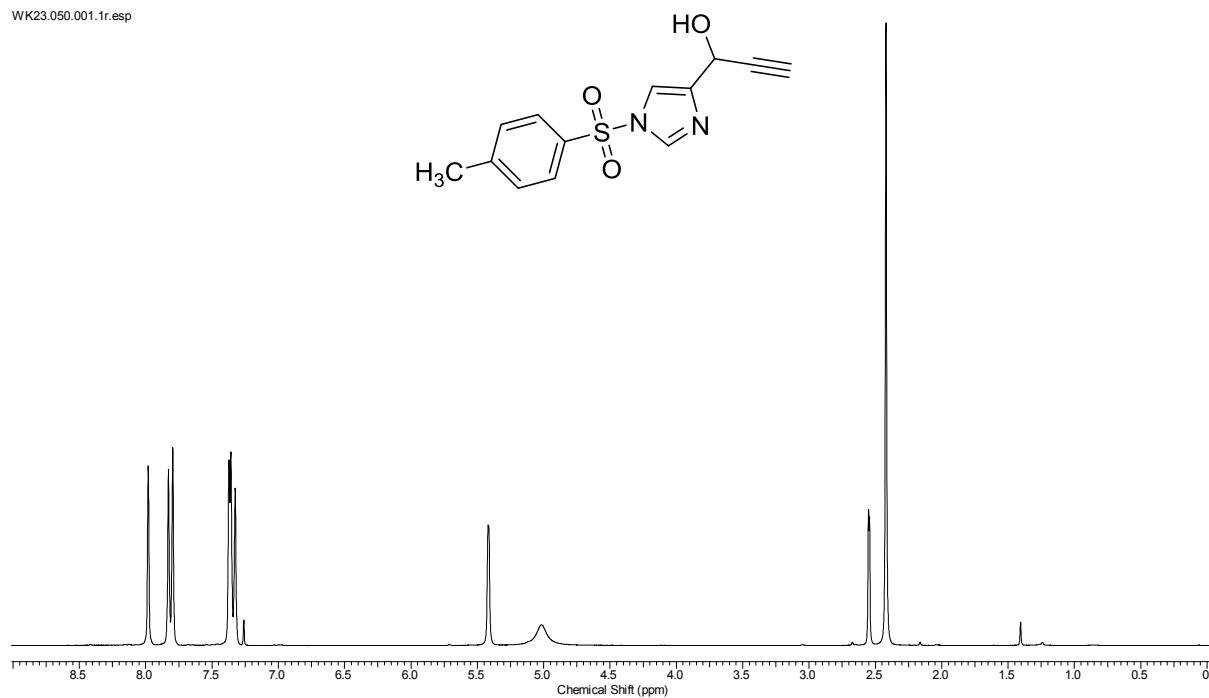


Abbildung 11.93: ¹H-NMR-Spektrum des Propargylalkohols **208** (250 MHz, CDCl₃).

WK25.030.001.1r.esp

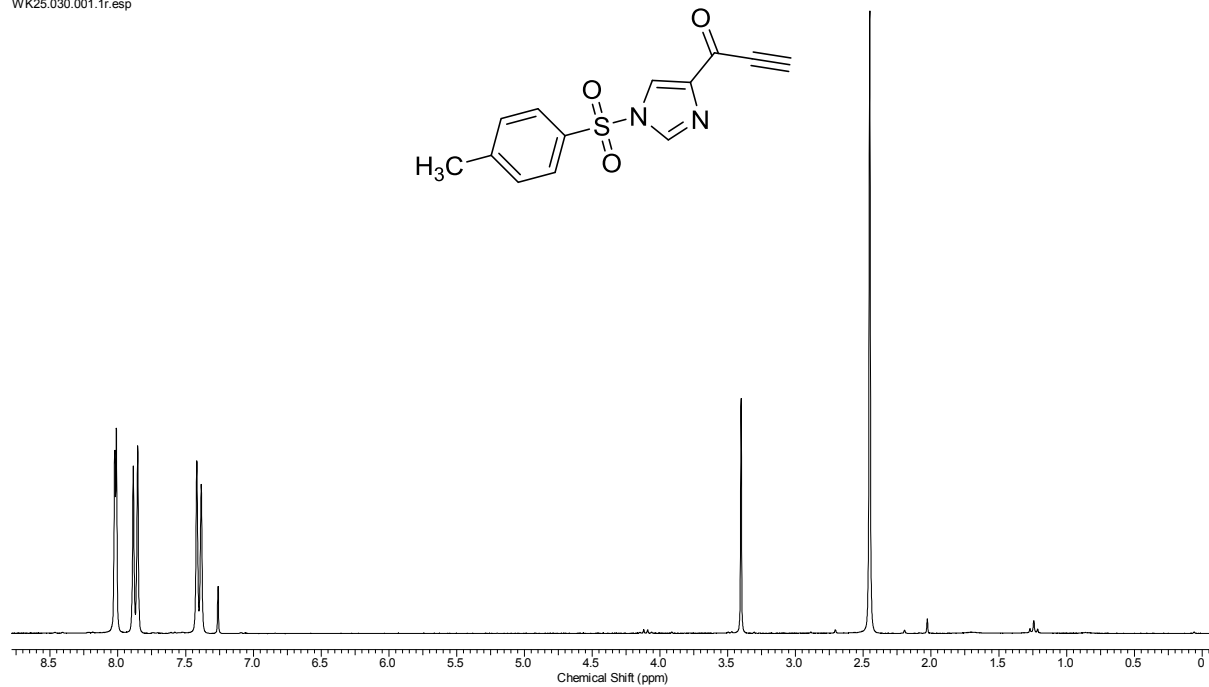


Abbildung 11.94: ¹H-NMR-Spektrum des Alkynylketons **209** (250 MHz, CDCl₃).

MPI-WK-DTNL.010.esp

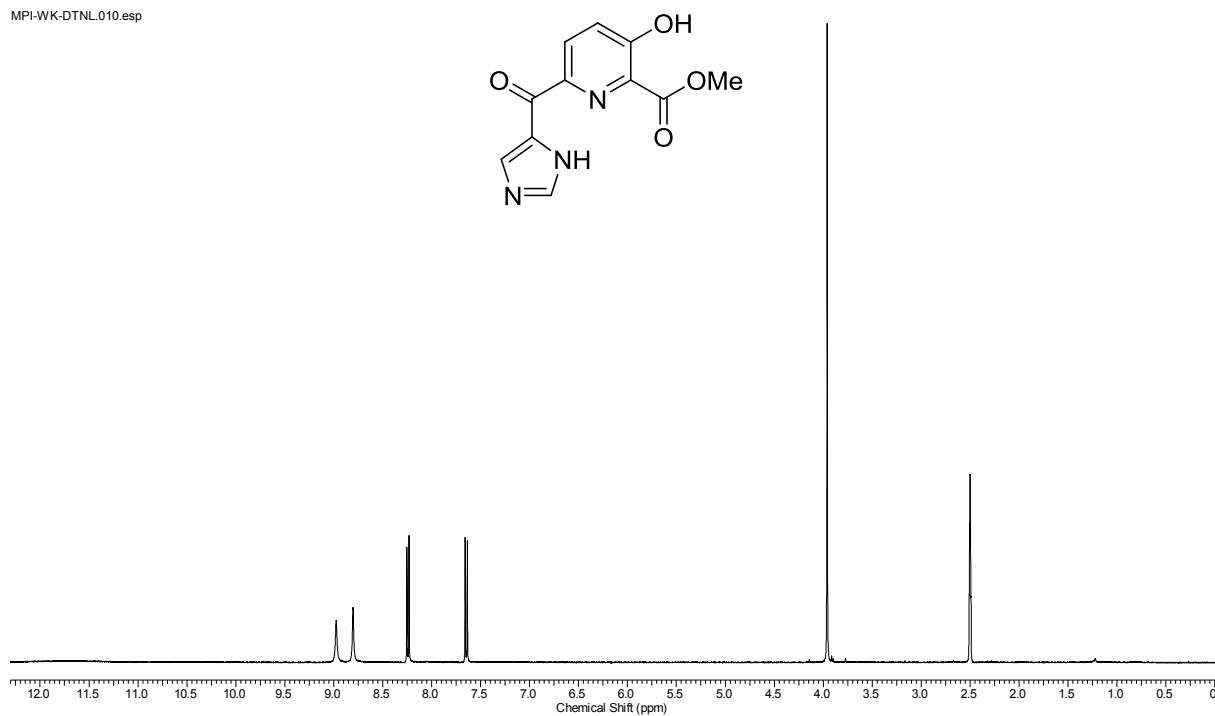


Abbildung 11.95: ¹H-NMR-Spektrum des 3-Hydroxypyridins **210** (400 MHz, DMSO-*d*₆).

KPW3.2.AcOH.010.001.1r.esp

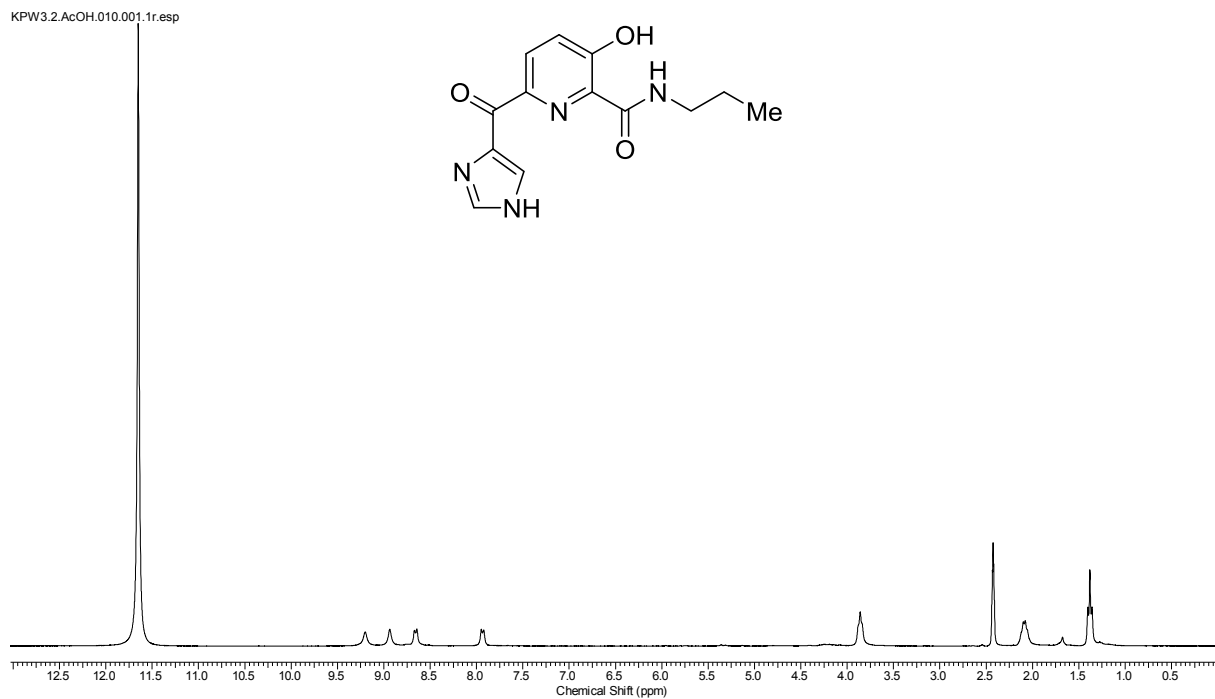


Abbildung 11.96: ¹H-NMR-Spektrum des *n*-Propylamids **211** (300 MHz, AcOH-*d*₄).

11.4 Spektren zur Synthese substituierter 3-Hydroxypicolinate

YC3.2.010.001.1r.esp

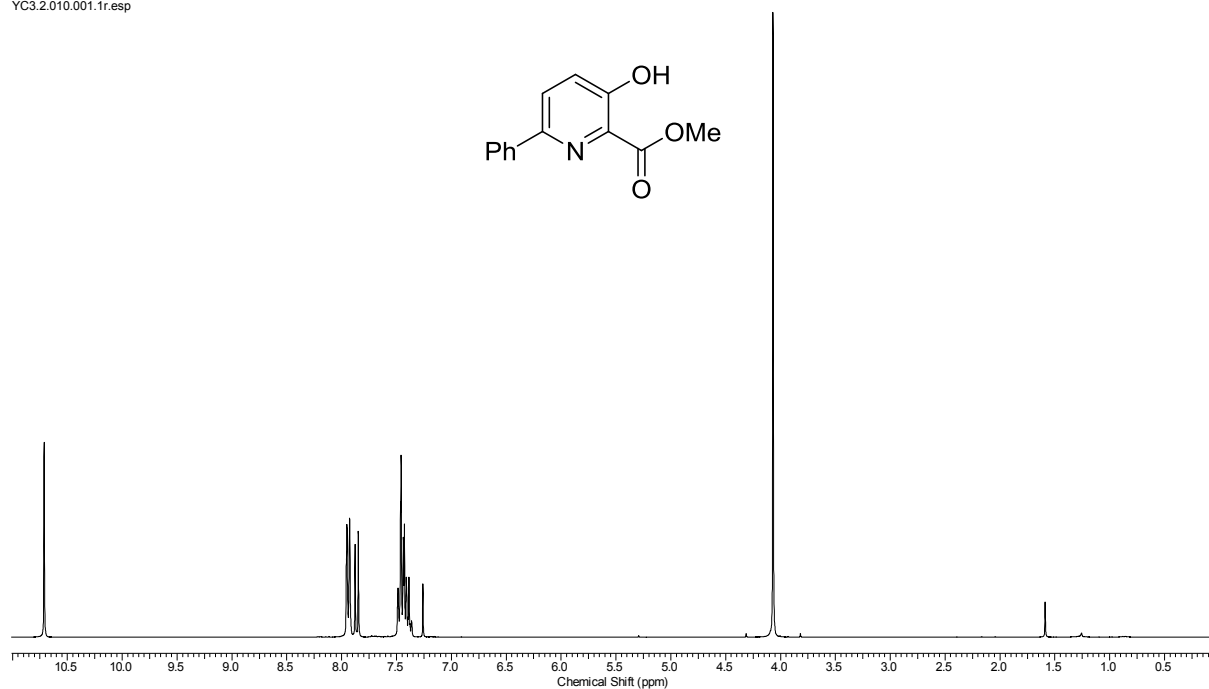


Abbildung 11.98: ¹H-NMR-Spektrum des 3-Hydroxypyridins **216a** (300 MHz, CDCl₃).

YC10.010.001.1r.esp

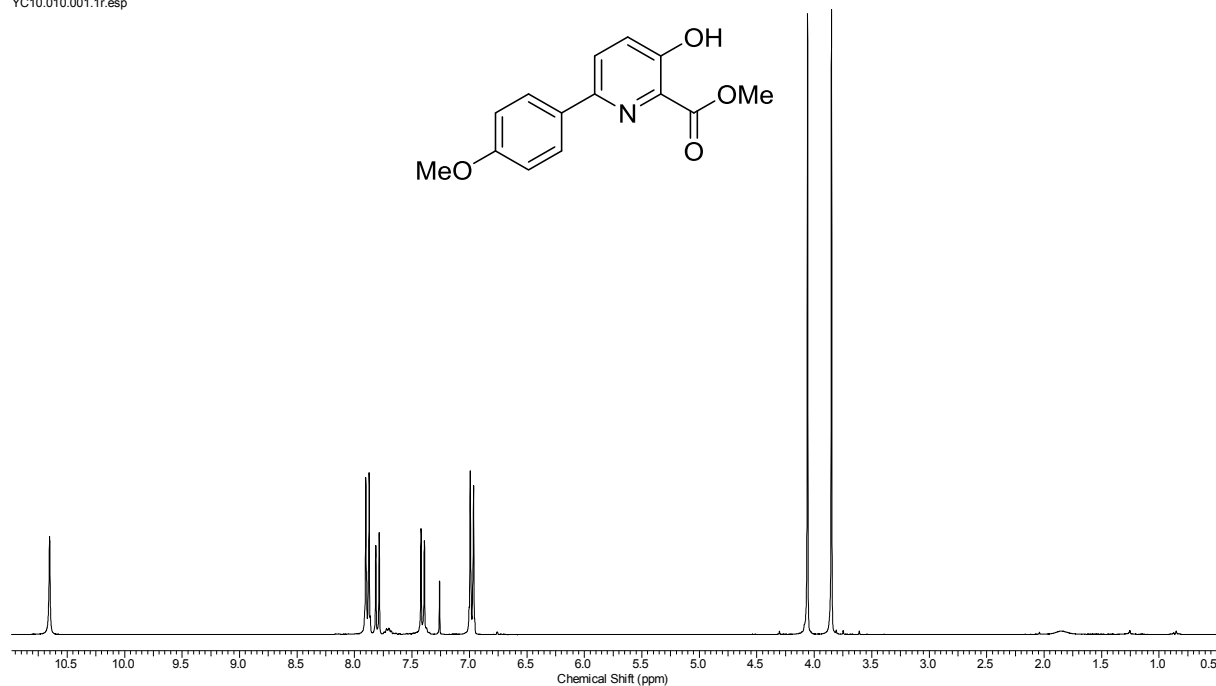


Abbildung 11.99: ¹H-NMR-Spektrum des 3-Hydroxypyridins **216b** (300 MHz, CDCl₃).

KPW-84.010.001.1r.esp

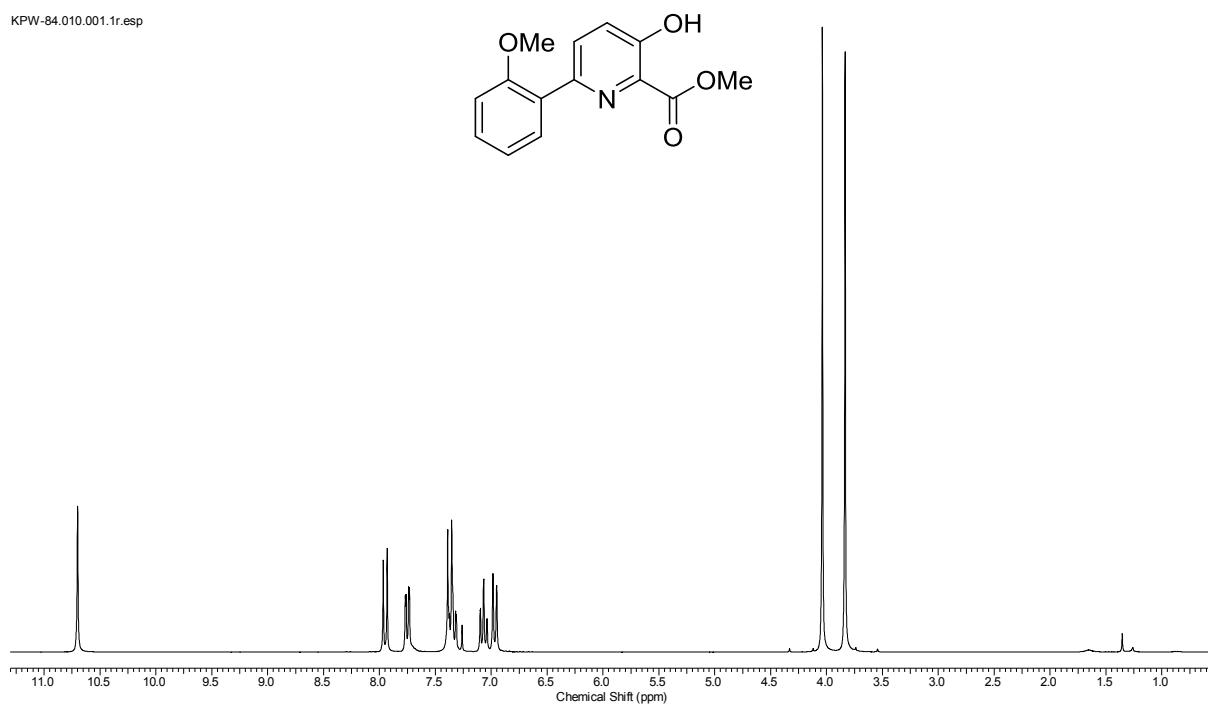


Abbildung 11.100: ¹H-NMR-Spektrum des 3-Hydroxypyridins **216c** (400 MHz, CDCl₃).

YC 9.010.001.1r.esp

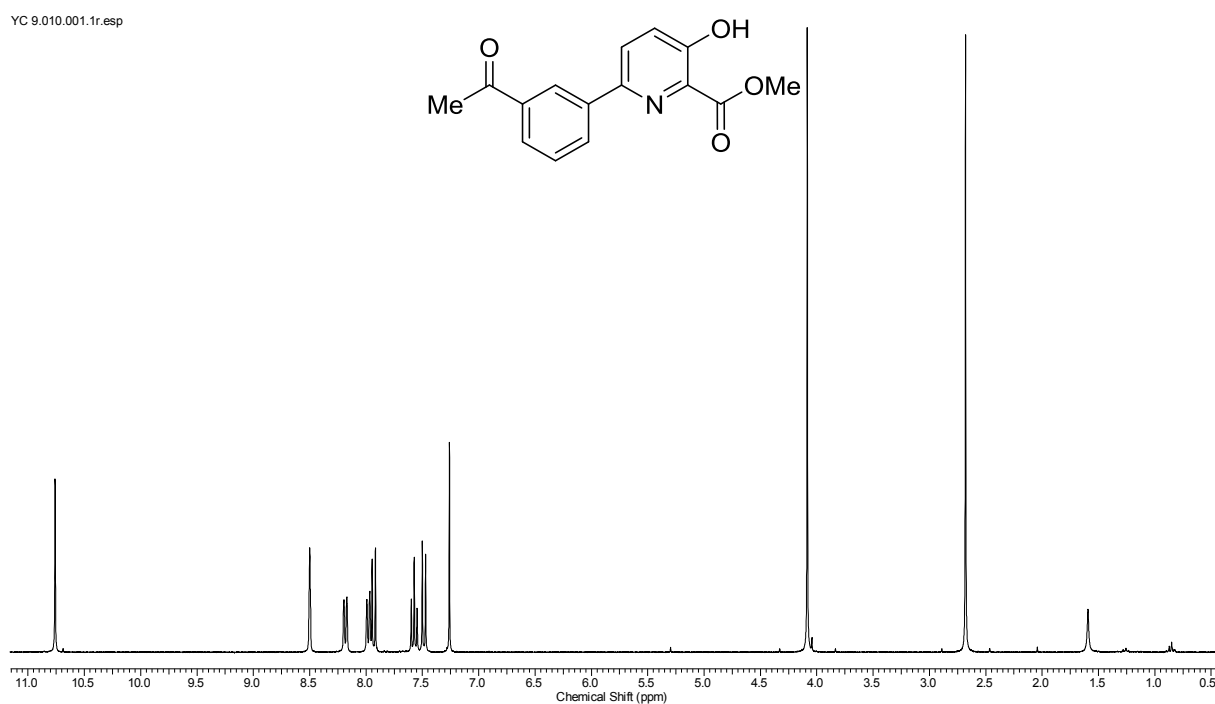


Abbildung 11.101: ¹H-NMR-Spektrum des 3-Hydroxypyridins **216d** (300 MHz, CDCl₃).

11.4 Spektren zur Synthese substituierter 3-Hydroxypicolinate

YC 11A.2.010.001.1r.esp

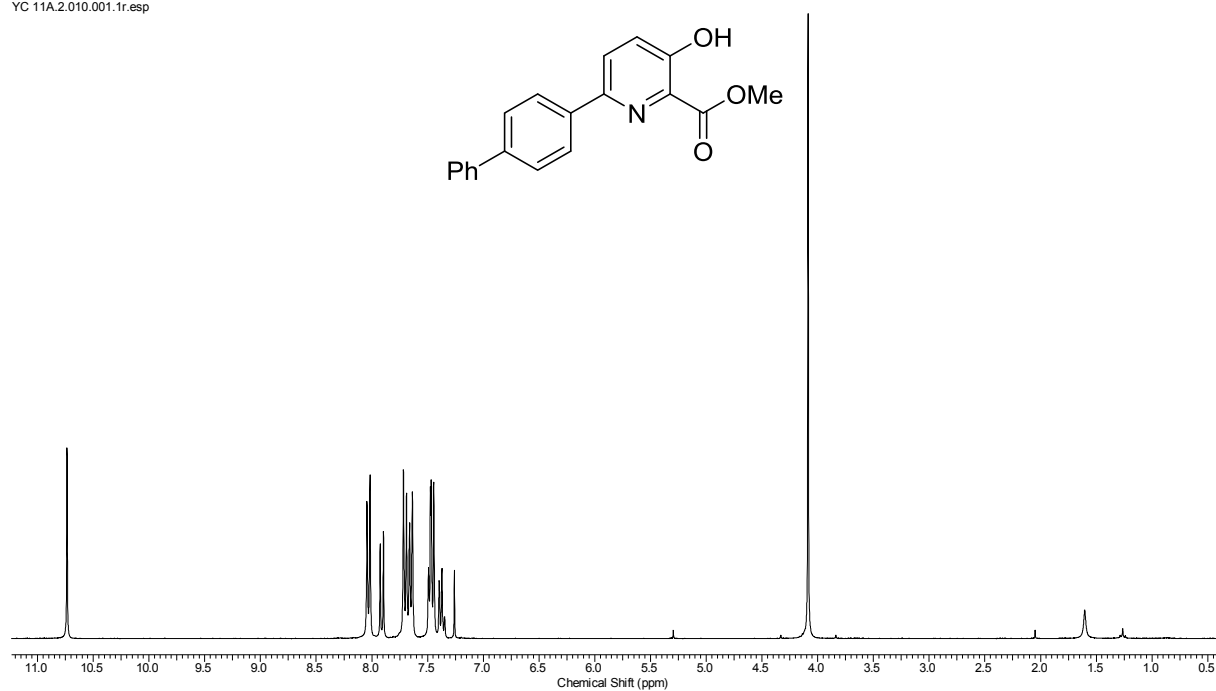


Abbildung 11.102: ¹H-NMR-Spektrum des 3-Hydroxypyridins **216e** (300 MHz, CDCl₃).

WK109.010.001.1r.esp

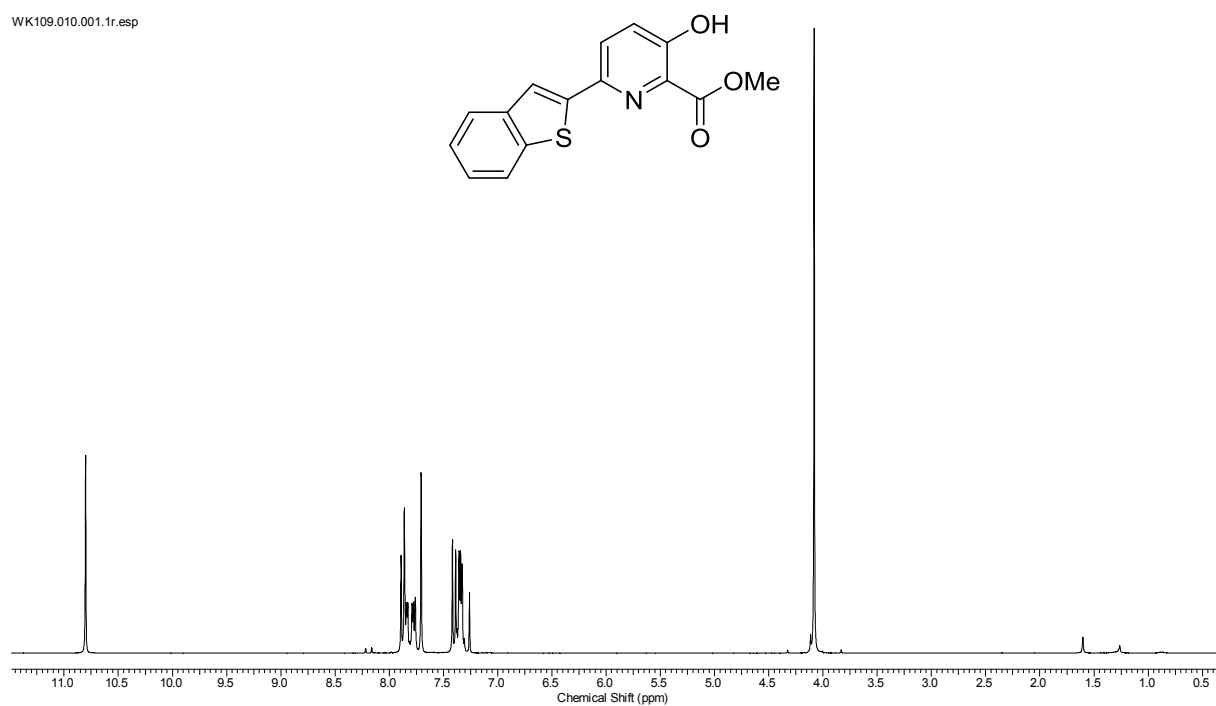


Abbildung 11.103: ¹H-NMR-Spektrum des 3-Hydroxypyridins **216f** (300 MHz, CDCl₃).

YC 15.010.001.1r.esp

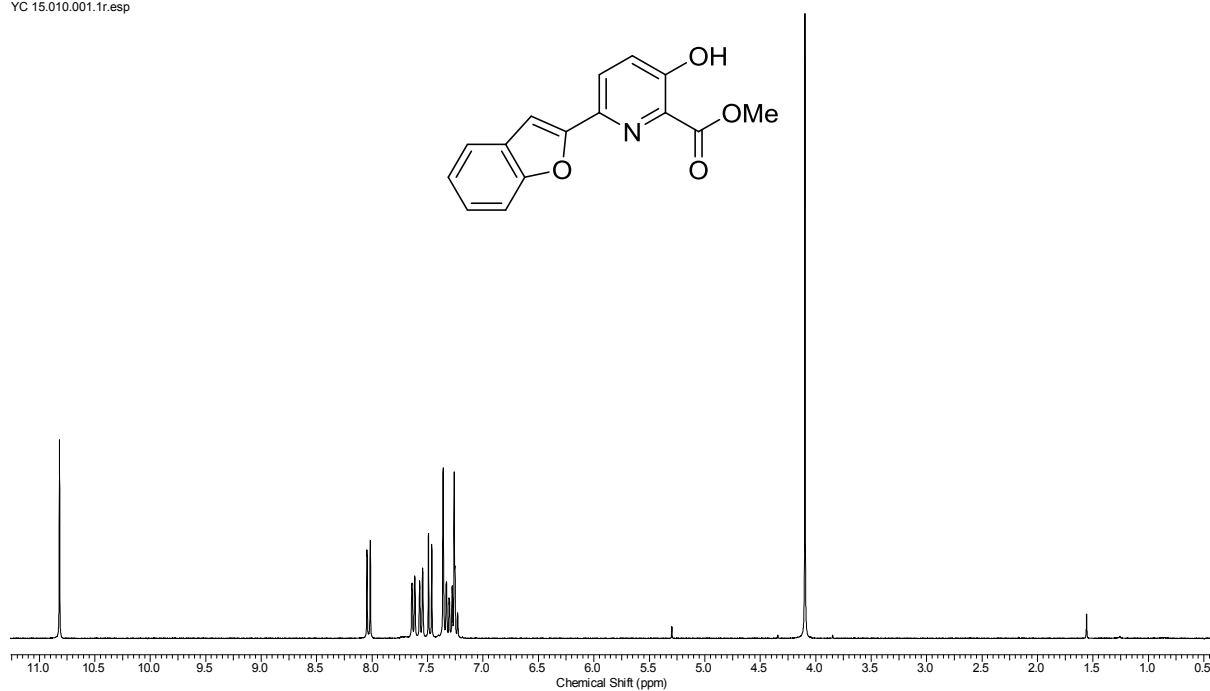


Abbildung 11.104: ¹H-NMR-Spektrum des 3-Hydroxypyridins **216g** (300 MHz, CDCl₃).

KPW-78.010.001.1r.esp

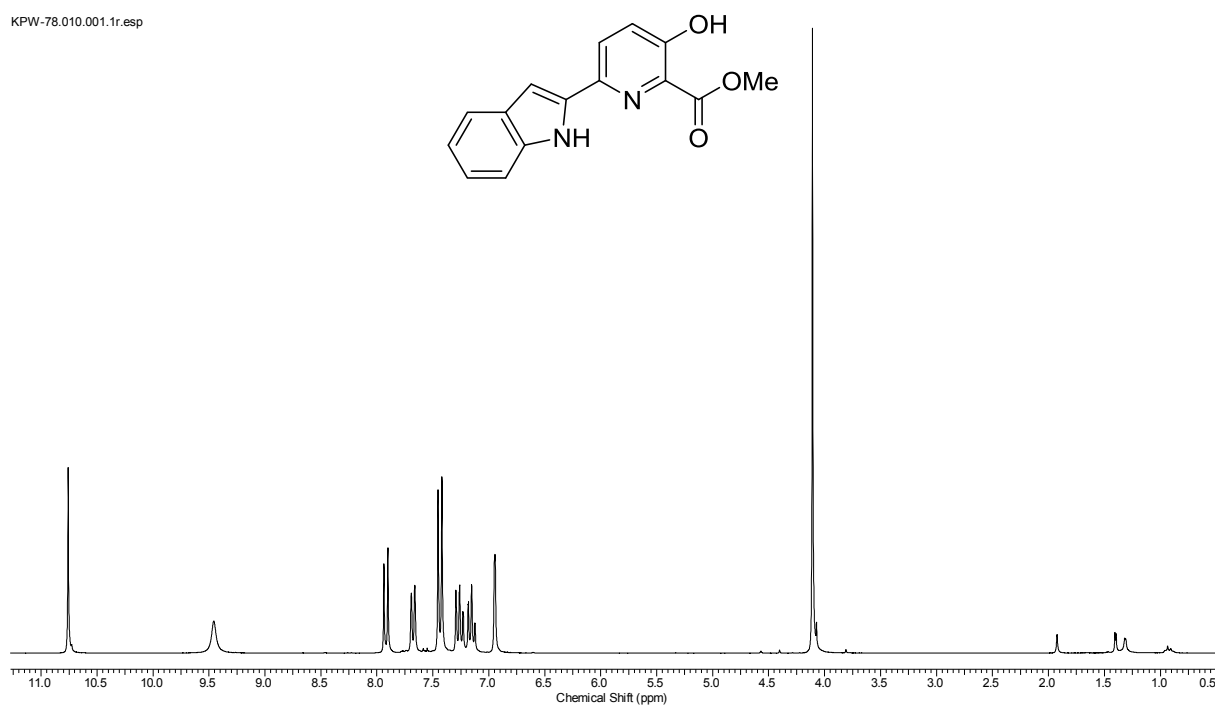


Abbildung 11.105: ¹H-NMR-Spektrum des 3-Hydroxypyridins **216h** (250 MHz, CDCl₃).

11.4 Spektren zur Synthese substituierter 3-Hydroxypicolinate

KPW-79.010.001.1r.esp

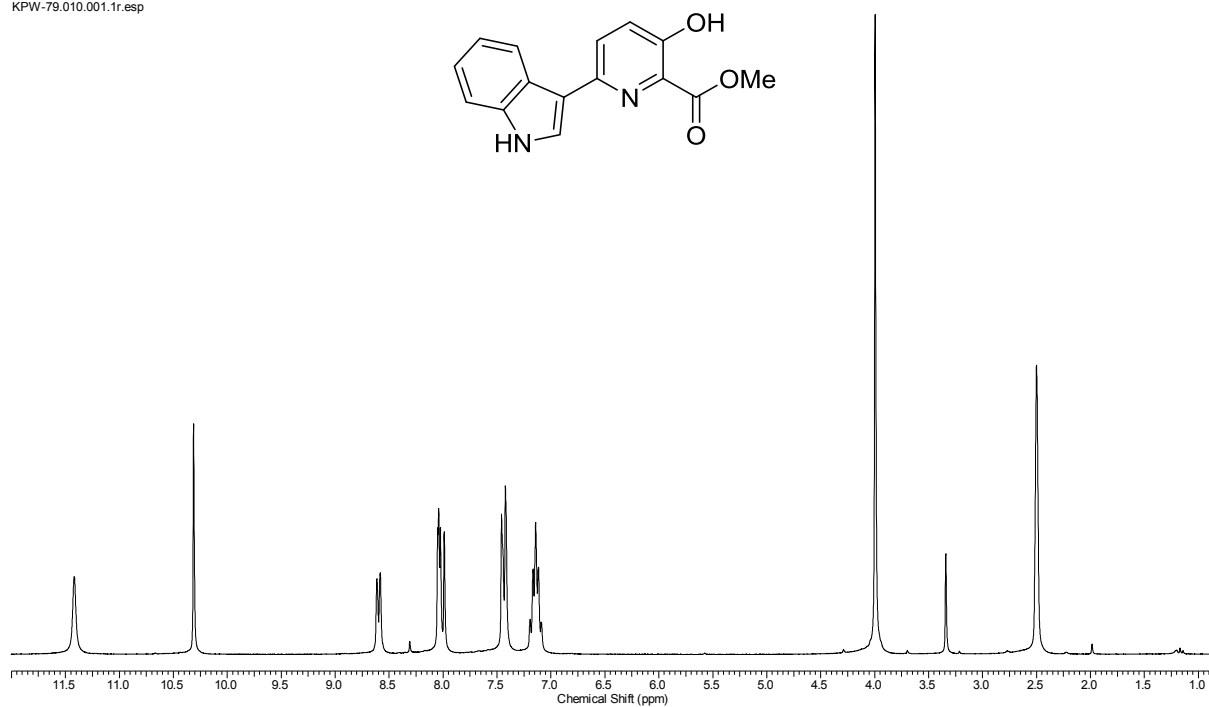


Abbildung 11.106: ¹H-NMR-Spektrum des 3-Hydroxypyridins **216i** (250 MHz, DMSO-*d*₆).

YC1.010.001.1r.esp

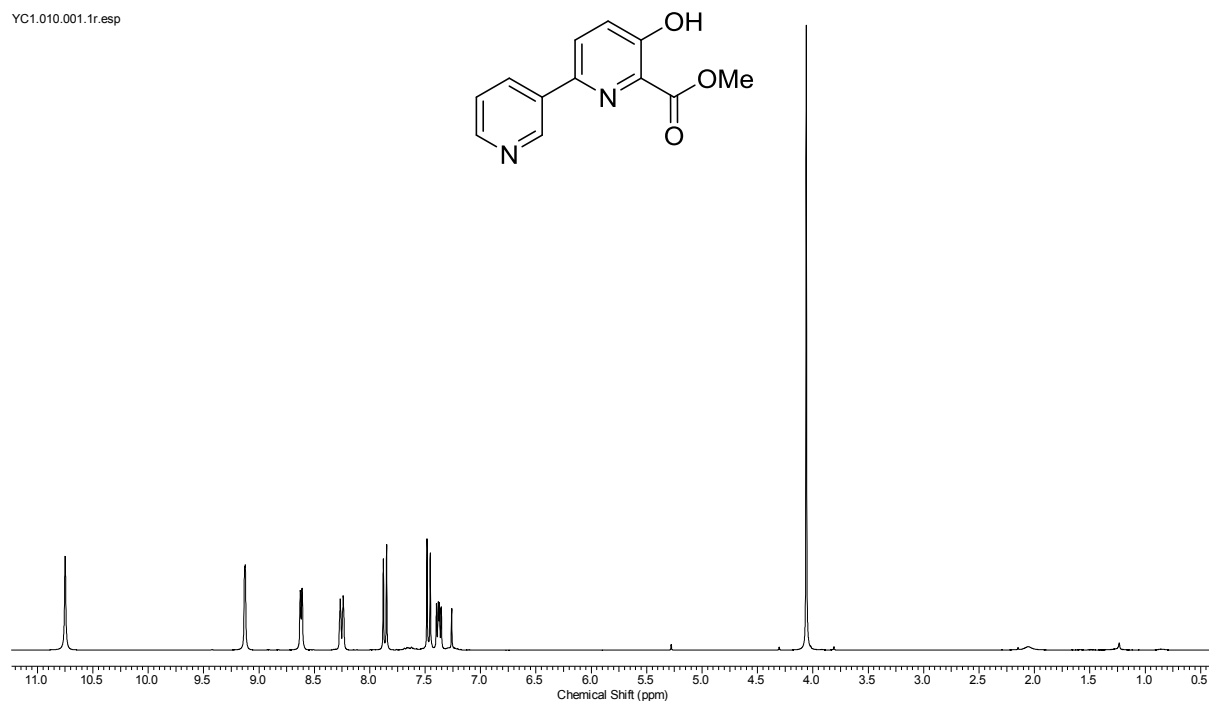


Abbildung 11.107: ¹H-NMR-Spektrum des 3-Hydroxypyridins **216j** (300 MHz, CDCl₃).

KPW-83_1.010.001.1r.esp

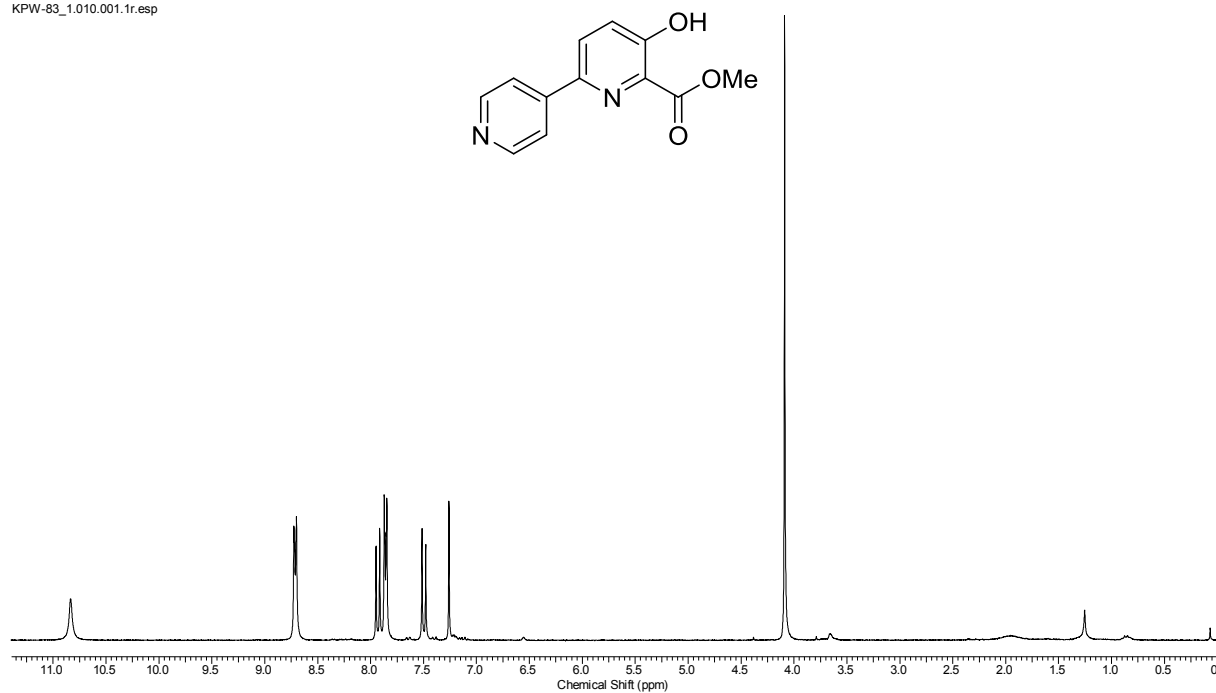


Abbildung 11.108: ^1H -NMR-Spektrum des 3-Hydroxypyridins **216k** (300 MHz, CDCl_3).

KPW-87.010.001.1r.esp

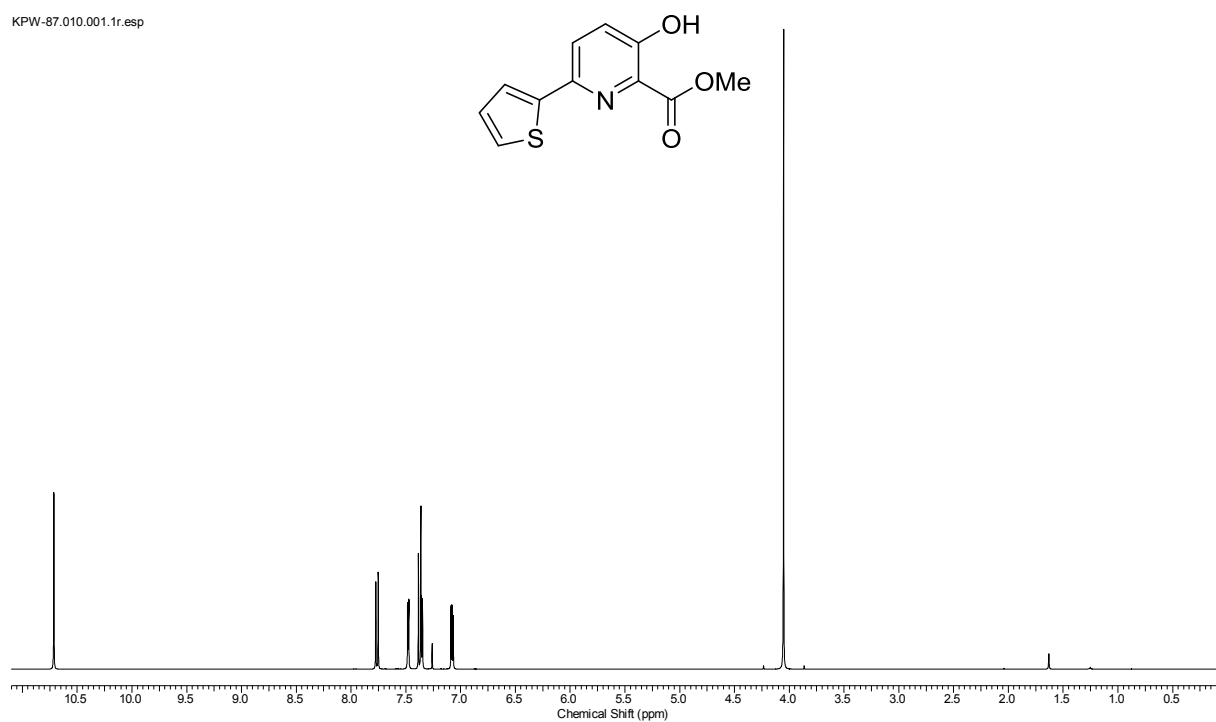


Abbildung 11.109: ^1H -NMR-Spektrum des 3-Hydroxypyridins **216l** (400 MHz, CDCl_3).

11.4 Spektren zur Synthese substituierter 3-Hydroxypicolinate

KPW-80.010.001.1r.esp

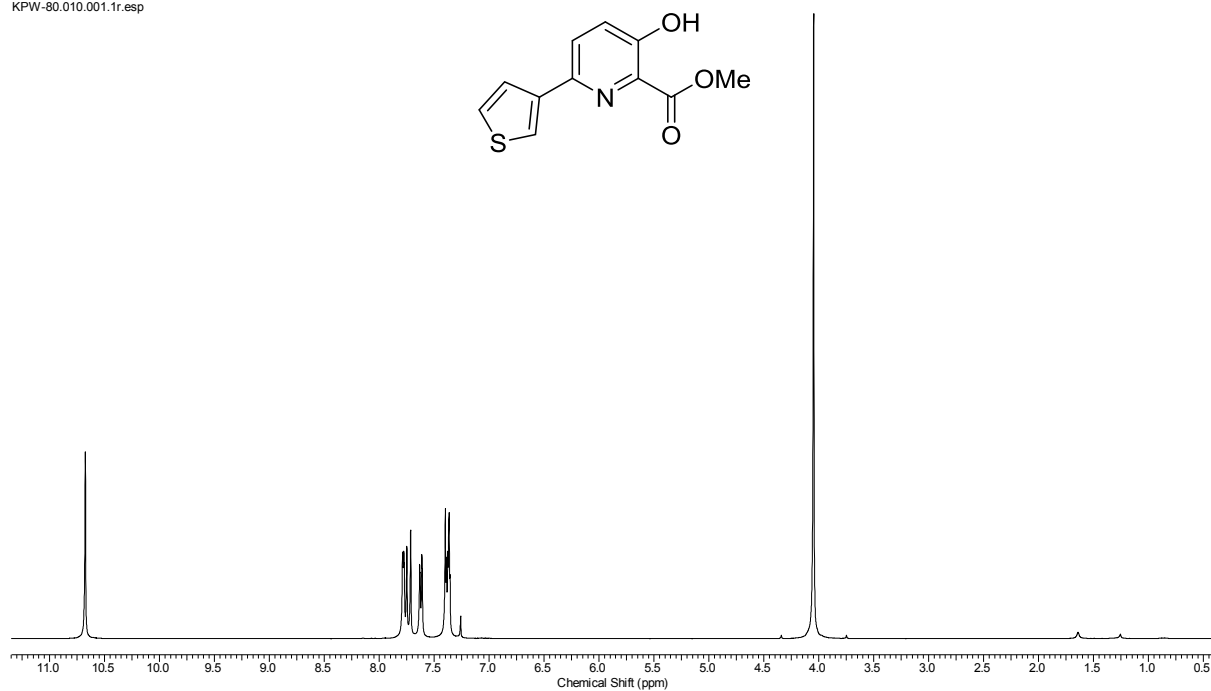


Abbildung 11.110: ¹H-NMR-Spektrum des 3-Hydroxypyridins **216m** (250 MHz, CDCl₃).

WK96.010.001.1r.esp

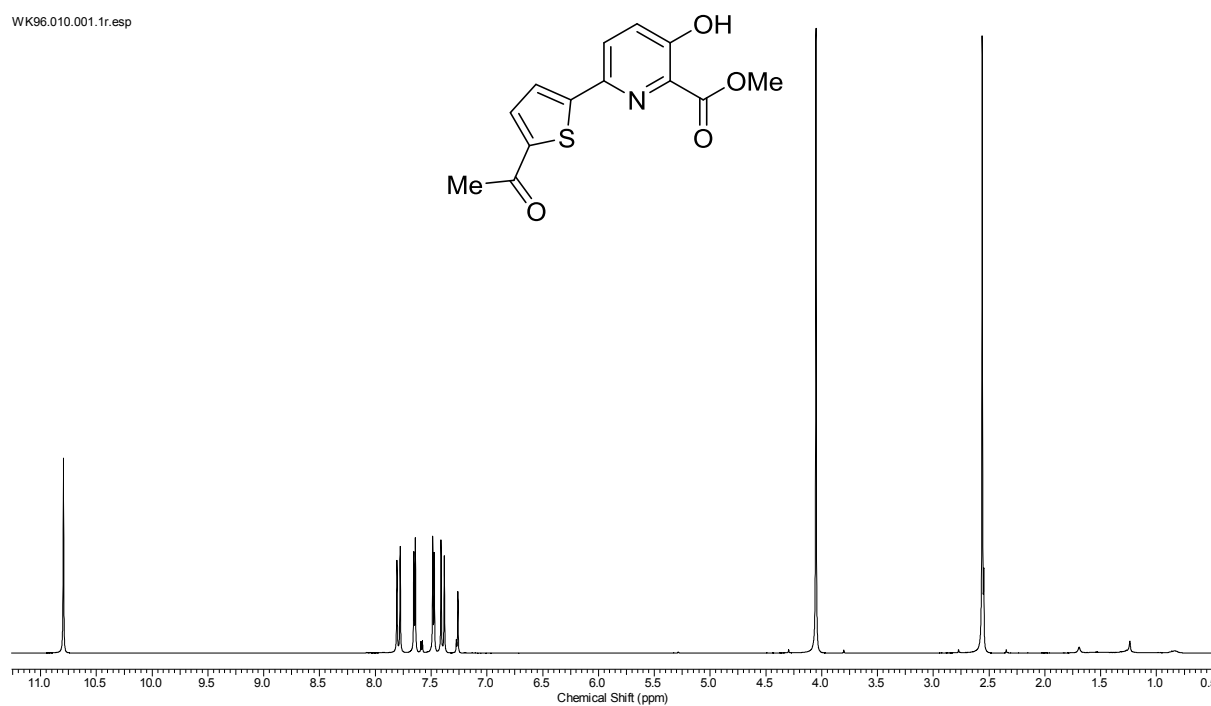


Abbildung 11.111: ¹H-NMR-Spektrum des 3-Hydroxypyridins **216n** (300 MHz, CDCl₃).

YC7.010.001.1r.esp

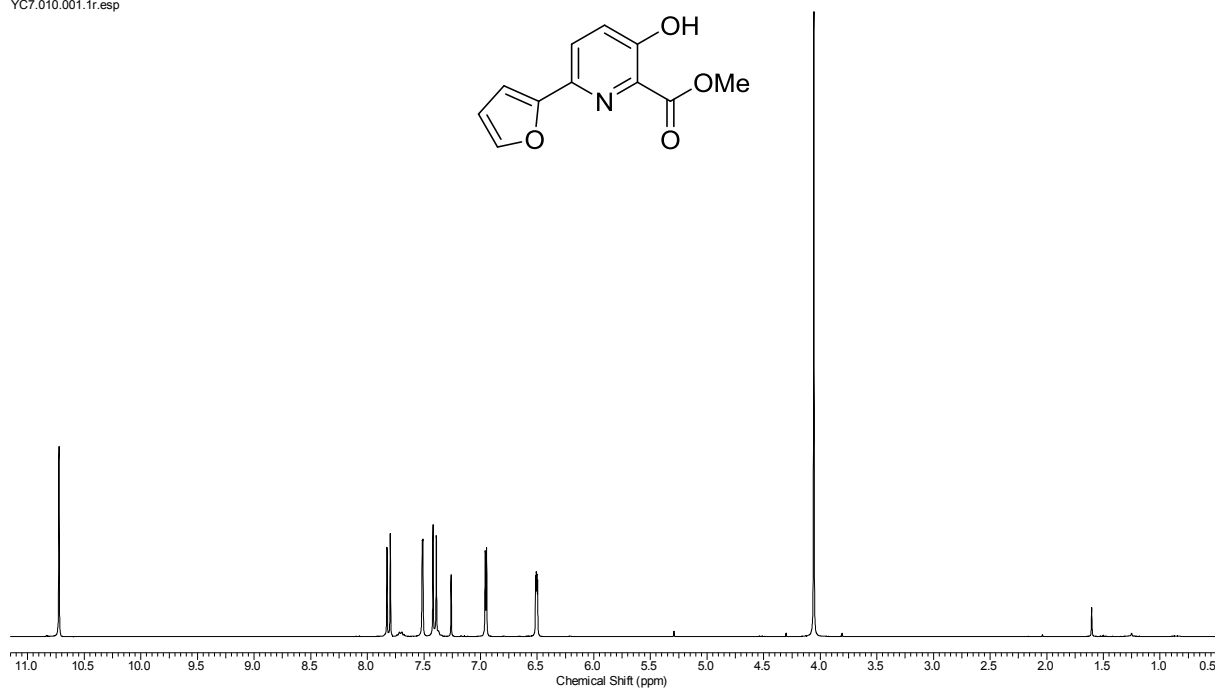


Abbildung 11.112: ^1H -NMR-Spektrum des 3-Hydroxypyridins **216o** (300 MHz, CDCl_3).

KPW-86_2.010.001.1r.esp

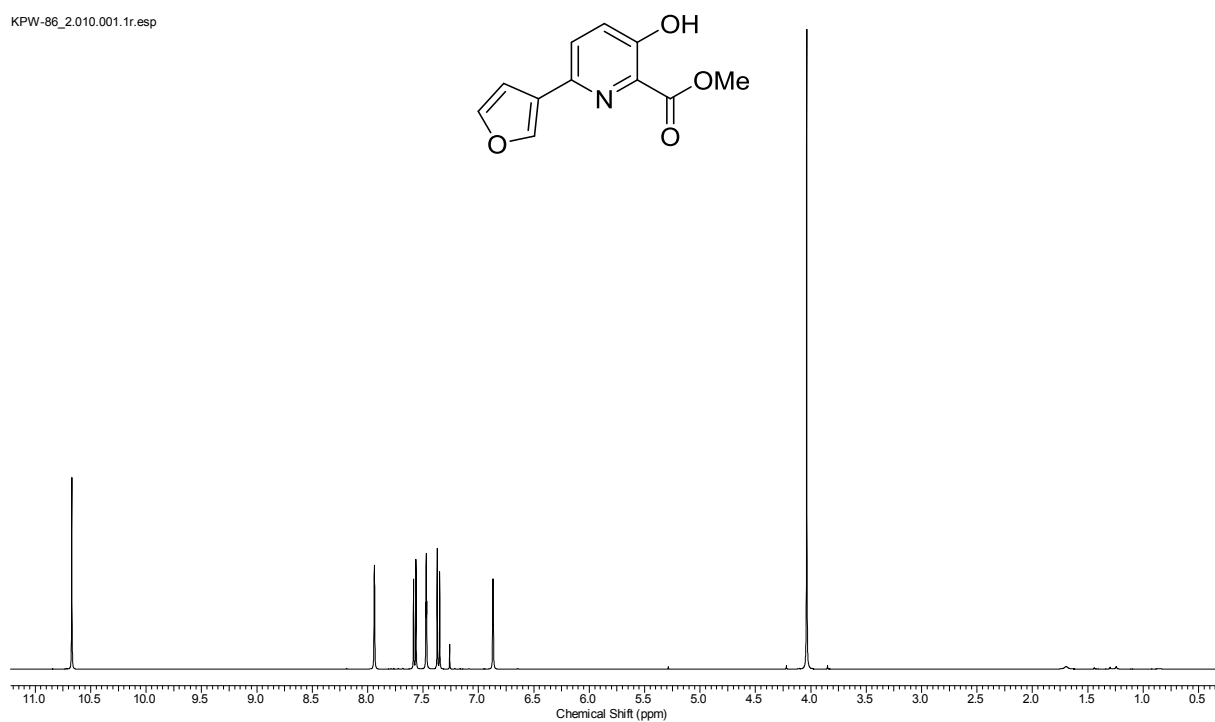


Abbildung 11.113: ^1H -NMR-Spektrum des 3-Hydroxypyridins **216p** (400 MHz, CDCl_3).

11.4 Spektren zur Synthese substituierter 3-Hydroxypicolinate

WK105.001.001.1r.esp

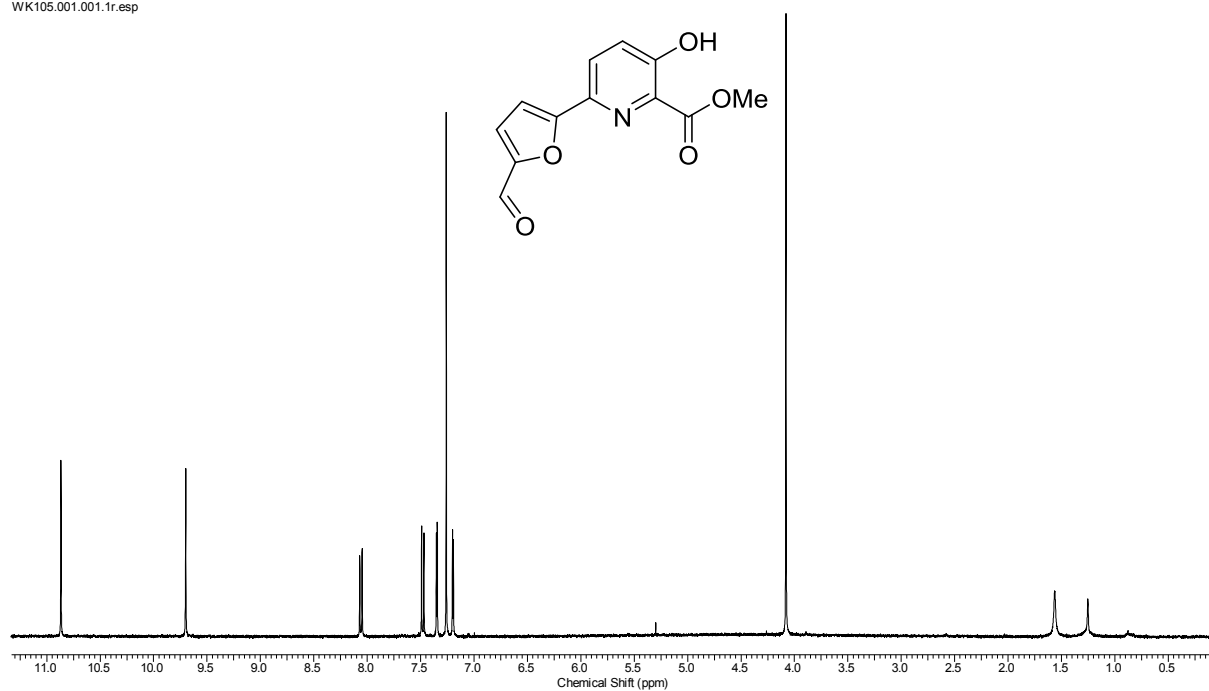


Abbildung 11.114: ¹H-NMR-Spektrum des 3-Hydroxypyridins **216q** (400 MHz, CDCl₃).

KPW-85_318K.010.001.1r.esp

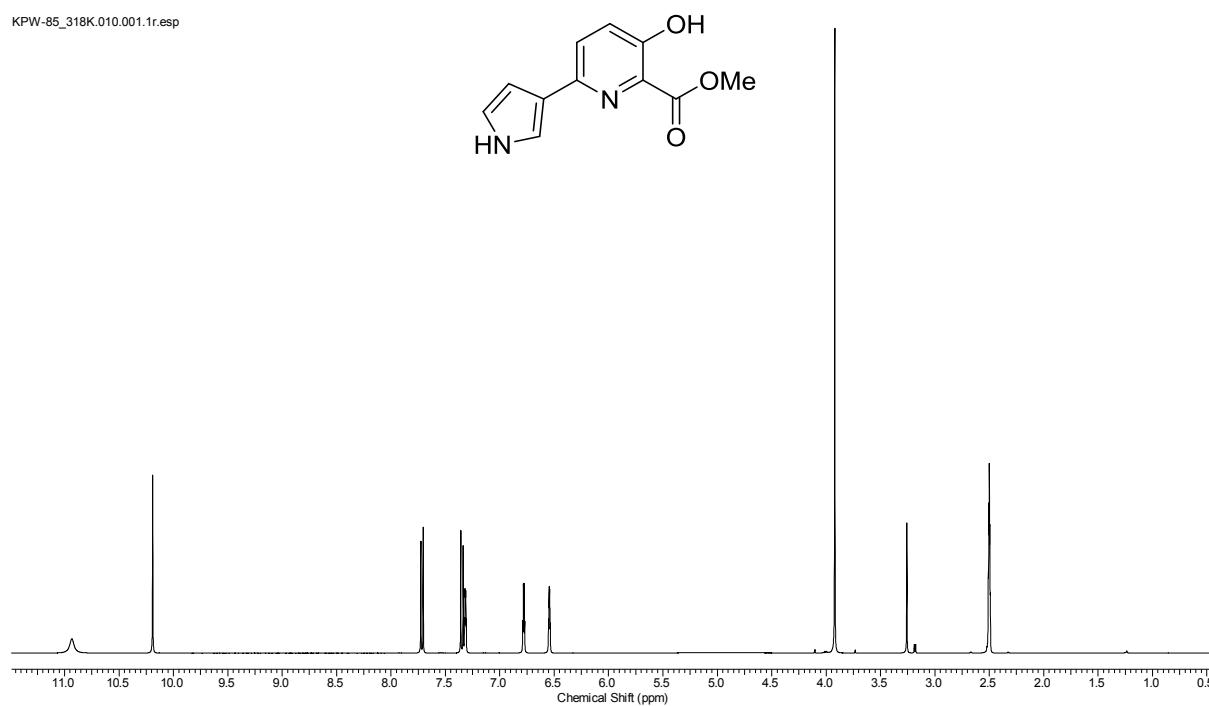


Abbildung 11.115: ¹H-NMR-Spektrum des 3-Hydroxypyridins **216r** (400 MHz, DMSO-*d*₆, 318 K).

KPW-82_318K.010.001.1r.esp

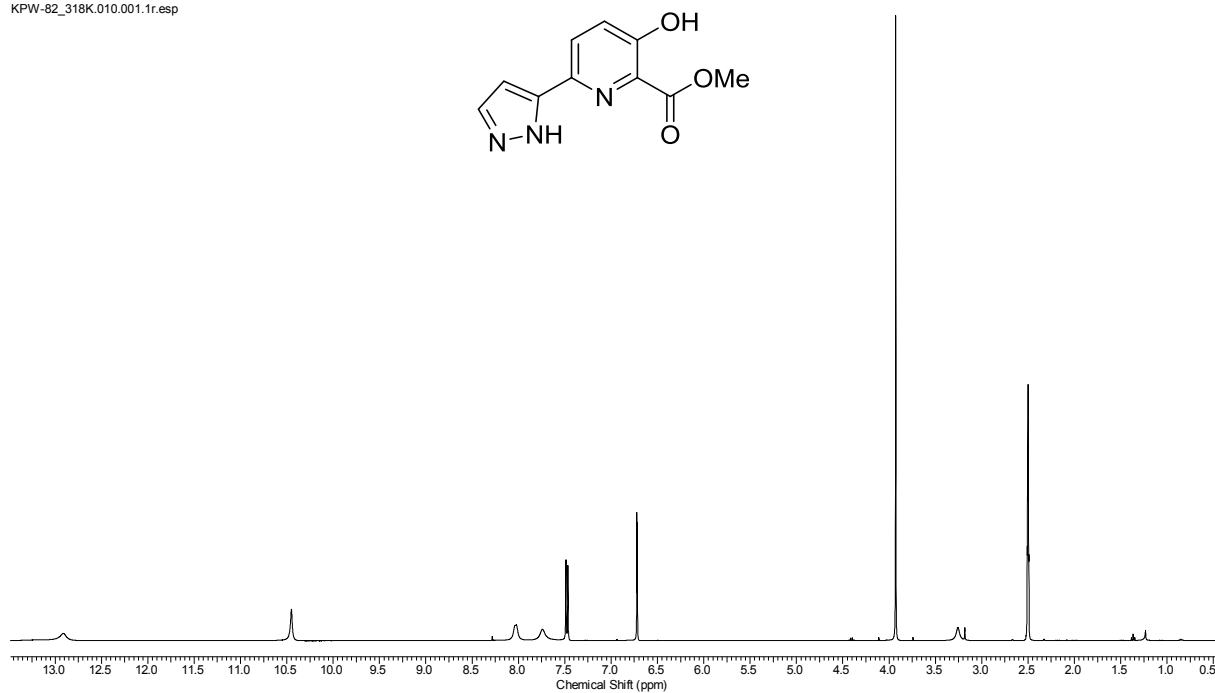


Abbildung 11.116: ¹H-NMR-Spektrum des 3-Hydroxypyridins **216s** (400 MHz, DMSO-*d*₆, 318 K).

KPW-81.010.001.1r.esp

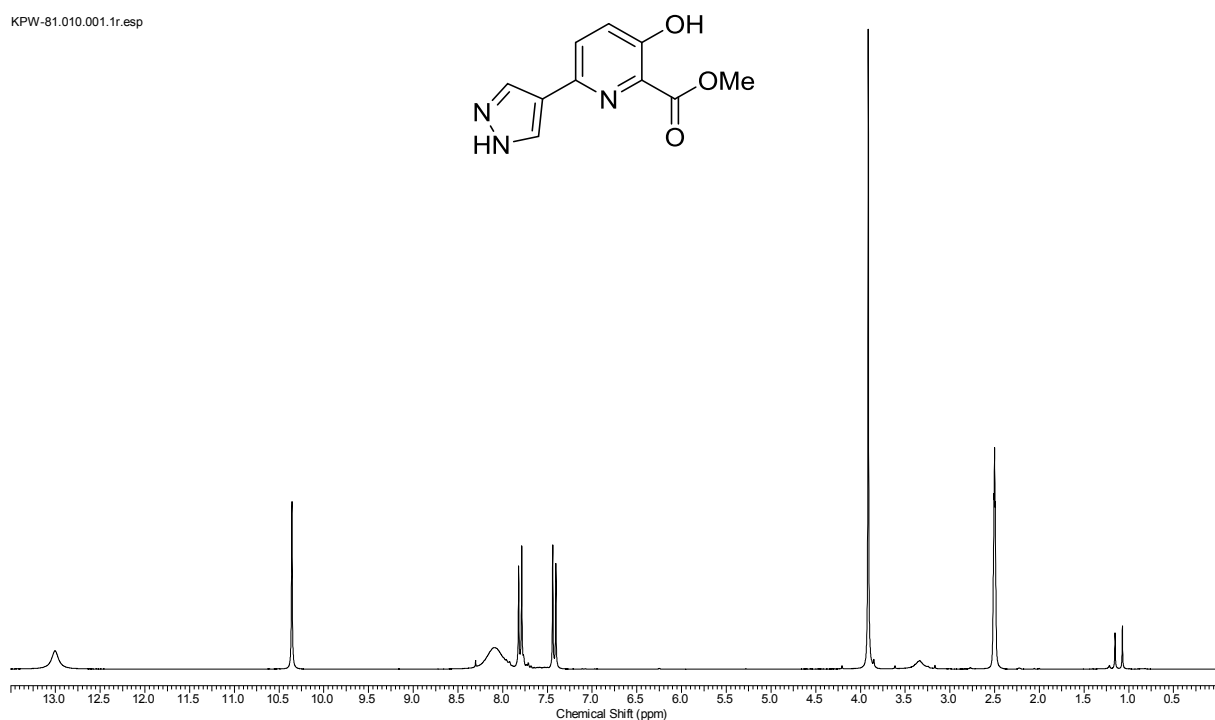


Abbildung 11.117: ¹H-NMR-Spektrum des 3-Hydroxypyridins **216s** (250 MHz, DMSO-*d*₆).

11.4 Spektren zur Synthese substituierter 3-Hydroxypicolinate

YC2.010.001.1r.esp

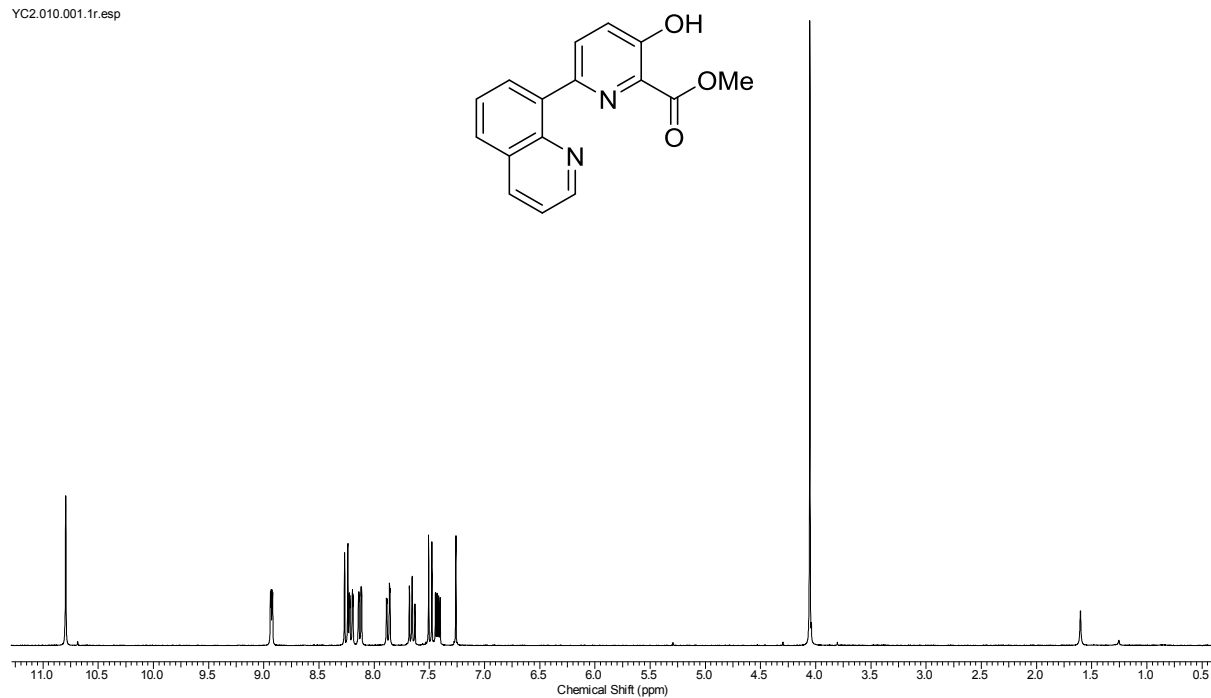


Abbildung 11.118: ¹H-NMR-Spektrum des 3-Hydroxypyridins **216t** (300 MHz, CDCl₃).

KPW25NL2.010.001.1r.esp

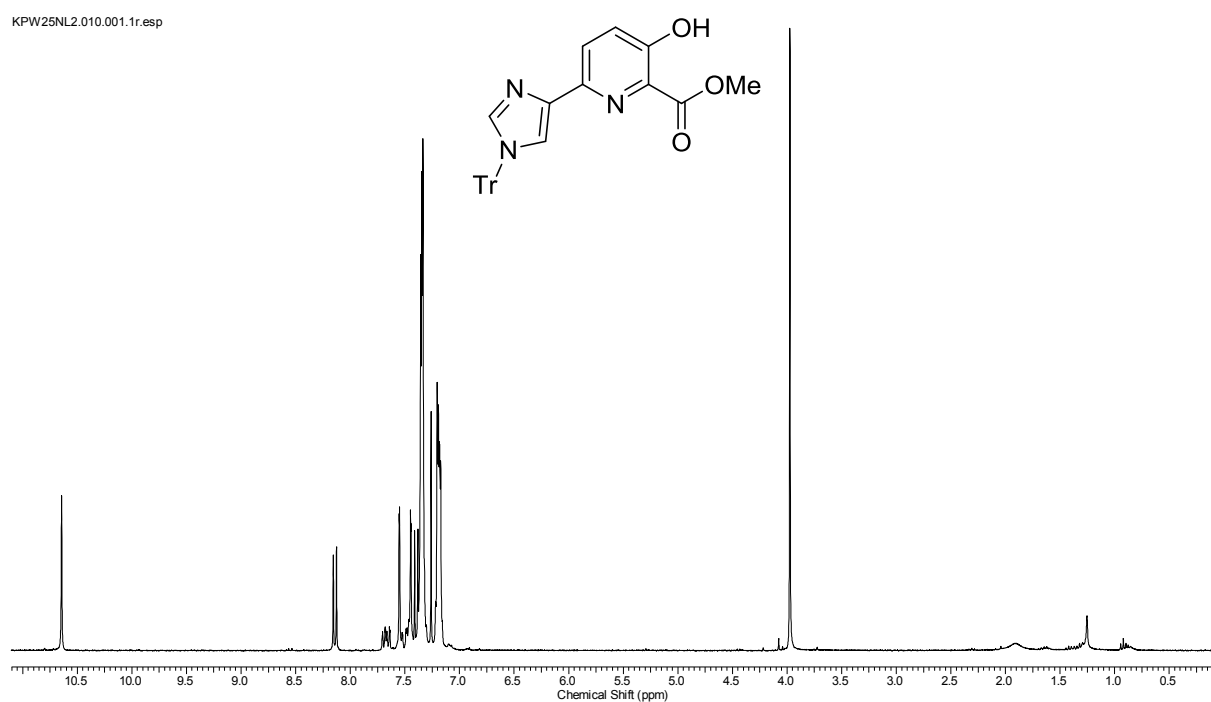


Abbildung 11.119: ¹H-NMR-Spektrum des 3-Hydroxypyridins **218** (300 MHz, CDCl₃).

WK85.060.001.1r.esp

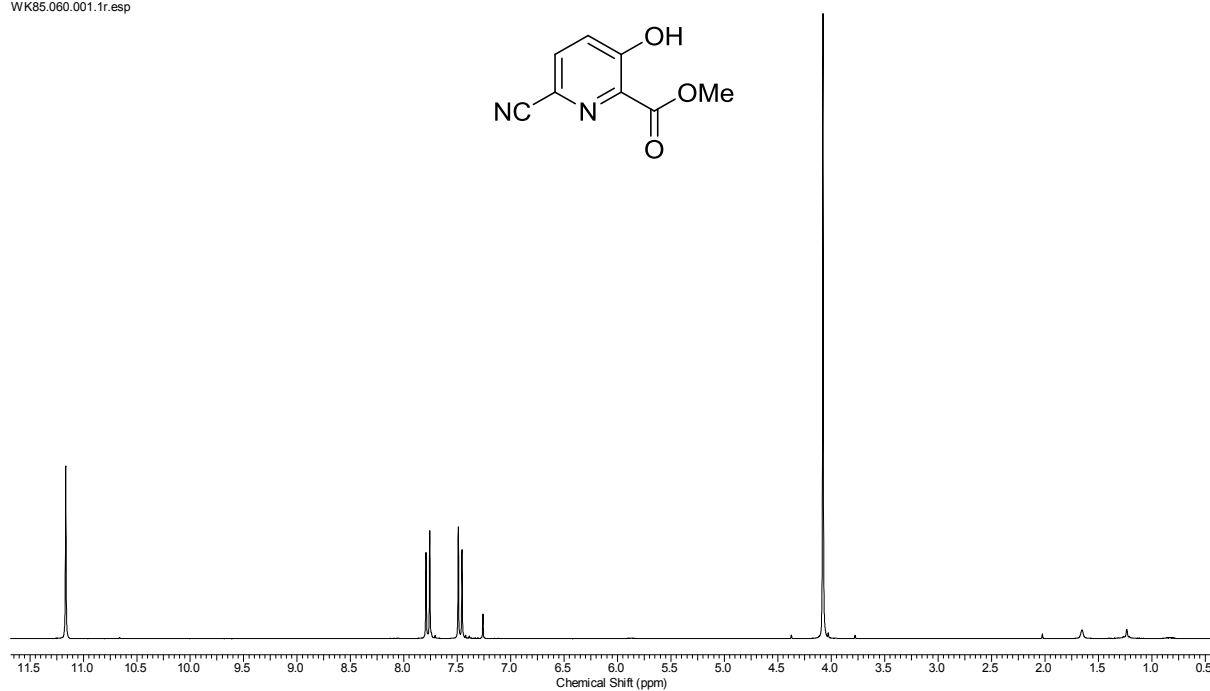


Abbildung 11.120: ¹H-NMR-Spektrum des Nitrils **219** (250 MHz, CDCl₃).

WK87.160.001.1r.esp

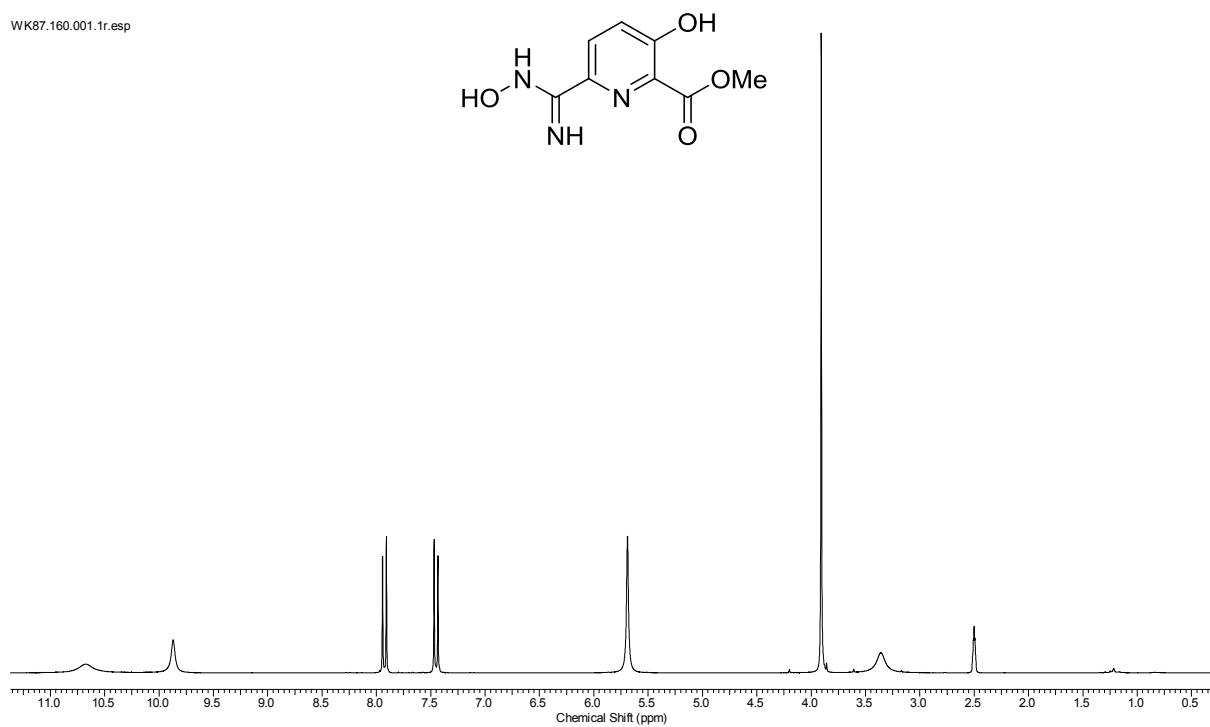


Abbildung 11.121: ¹H-NMR-Spektrum des *N*-Hydroxyamidins **220** (250 MHz, DMSO-*d*₆).

11.4 Spektren zur Synthese substituierter 3-Hydroxypicolinate

WK93.110.001.1r.esp

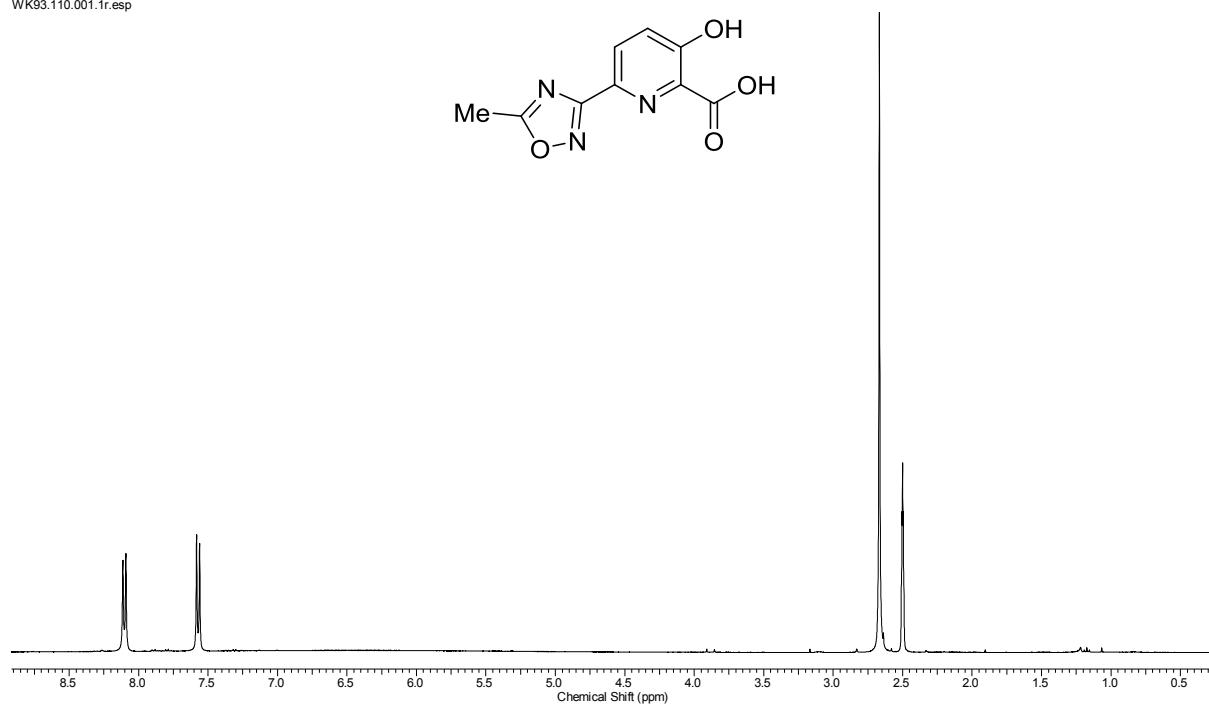


Abbildung 11.122: ¹H-NMR-Spektrum der 3-Hydroxypicolinsäure **221** (400 MHz, DMSO-*d*₆).

KPW89.010.001.1r.esp

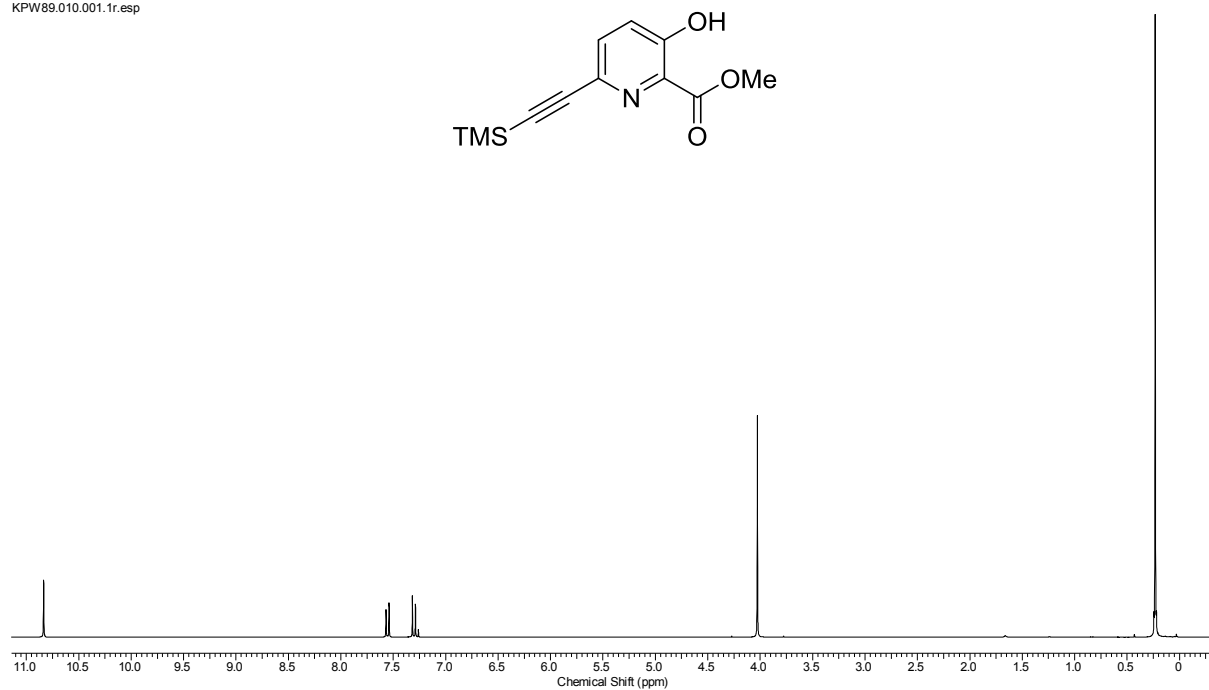


Abbildung 11.123: ¹H-NMR-Spektrum des TMS-Alkins **222** (300 MHz, CDCl₃).

KPW90.010.001.1r.esp

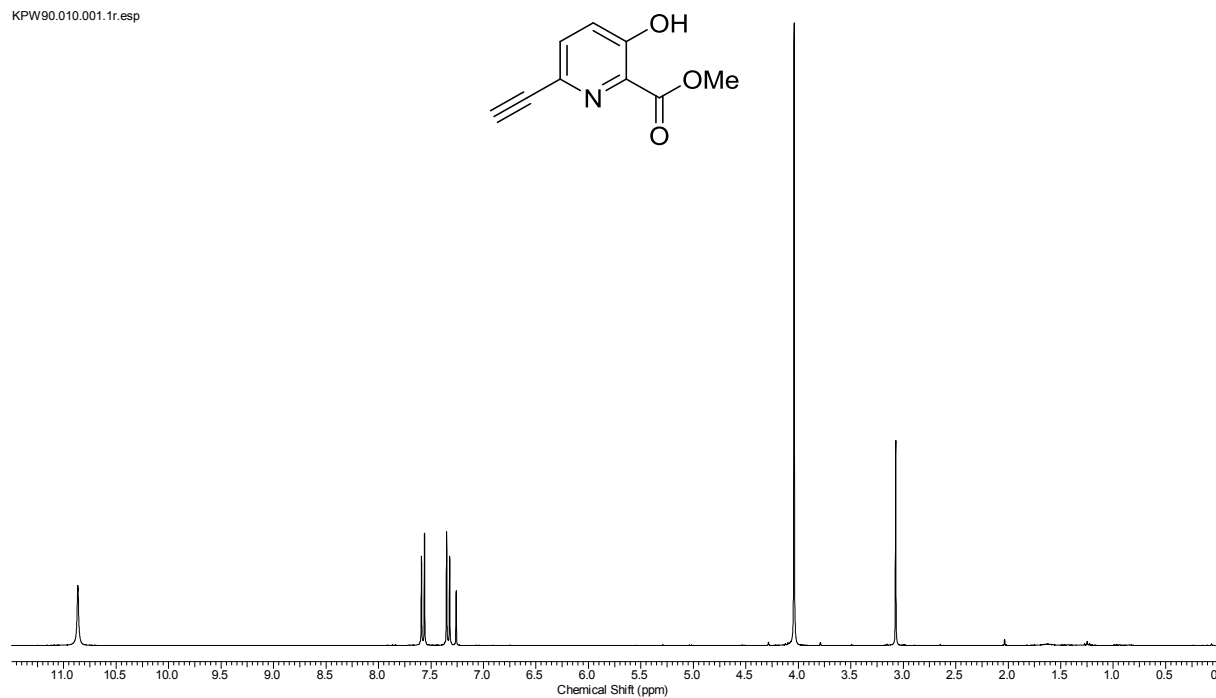


Abbildung 11.124: ^1H -NMR-Spektrum des Alkins **223** (300 MHz, CDCl_3).

YC_3HP_tria_tfa.014.001.1r.esp

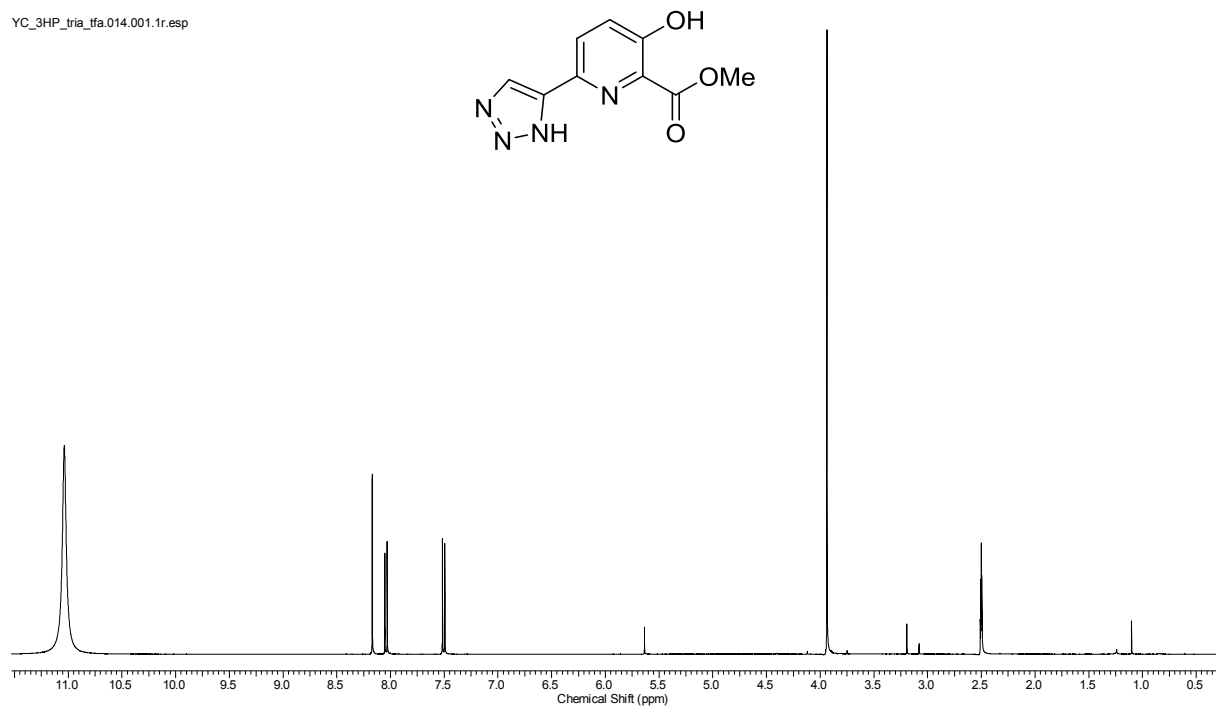


Abbildung 11.125: ^1H -NMR-Spektrum des 3-Hydroxypyridins **224** (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6/\text{TFA}$, 1:1, 343 K).

11.4 Spektren zur Synthese substituierter 3-Hydroxypicolinate

YC 4 Acid.A.2.010.001.1r.esp

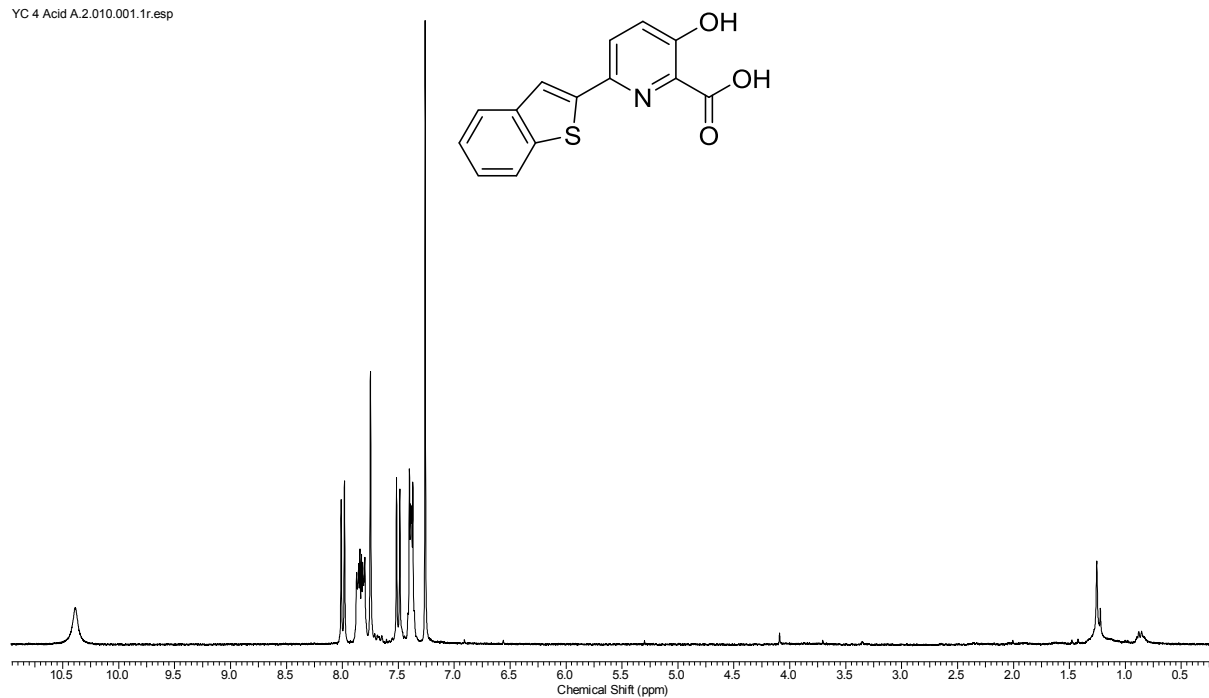


Abbildung 11.126: ^1H -NMR-Spektrum der 3-Hydroxypicolinsäure **225a** (300 MHz, CDCl_3).

YC 15 Acid.2.010.001.1r.esp

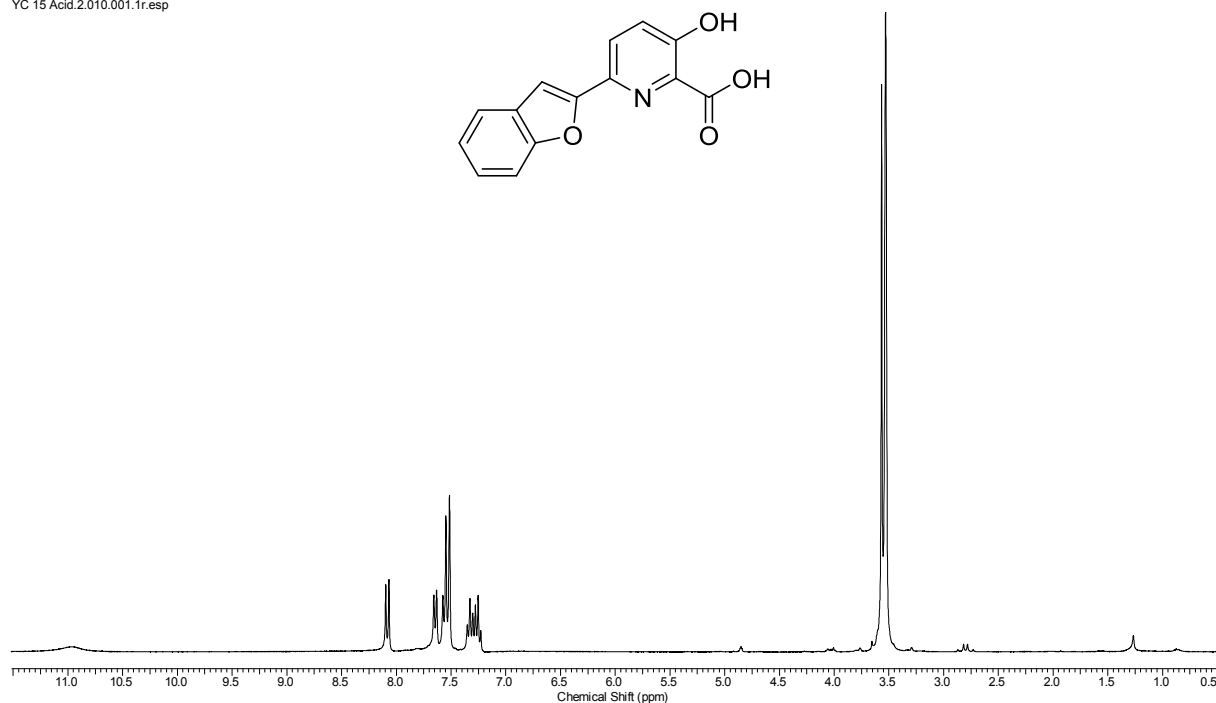


Abbildung 11.127: ^1H -NMR-Spektrum der 3-Hydroxypicolinsäure **225b** (300 MHz, $1,4\text{-Dioxan-}d_8$).

KPW32.010.001.1r.esp

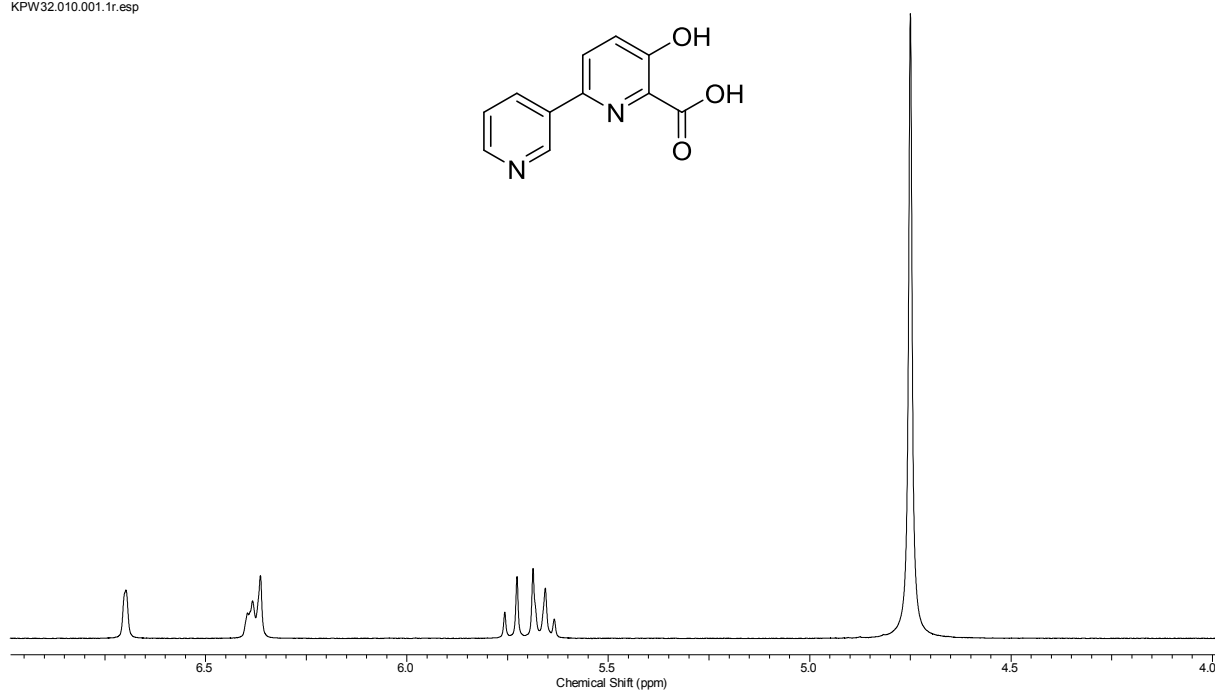


Abbildung 11.128: ¹H-NMR-Spektrum der 3-Hydroxypicolinsäure **225c** (300 MHz, D₂O).

Nr225d_YC 6 Acid.010.001.1r.esp

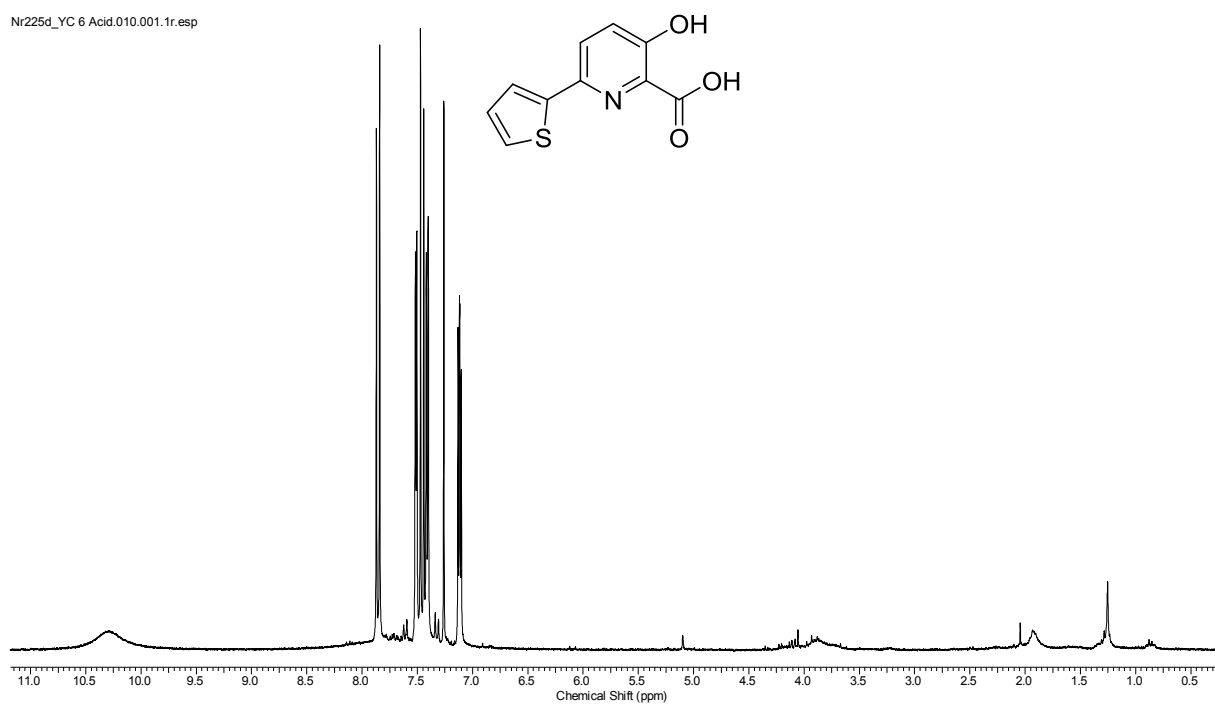


Abbildung 11.129: ¹H-NMR-Spektrum der 3-Hydroxypicolinsäure **225e** (300 MHz, CDCl₃).

11.4 Spektren zur Synthese substituierter 3-Hydroxypicolinate

YC 13 Acid.010.001.1r.esp

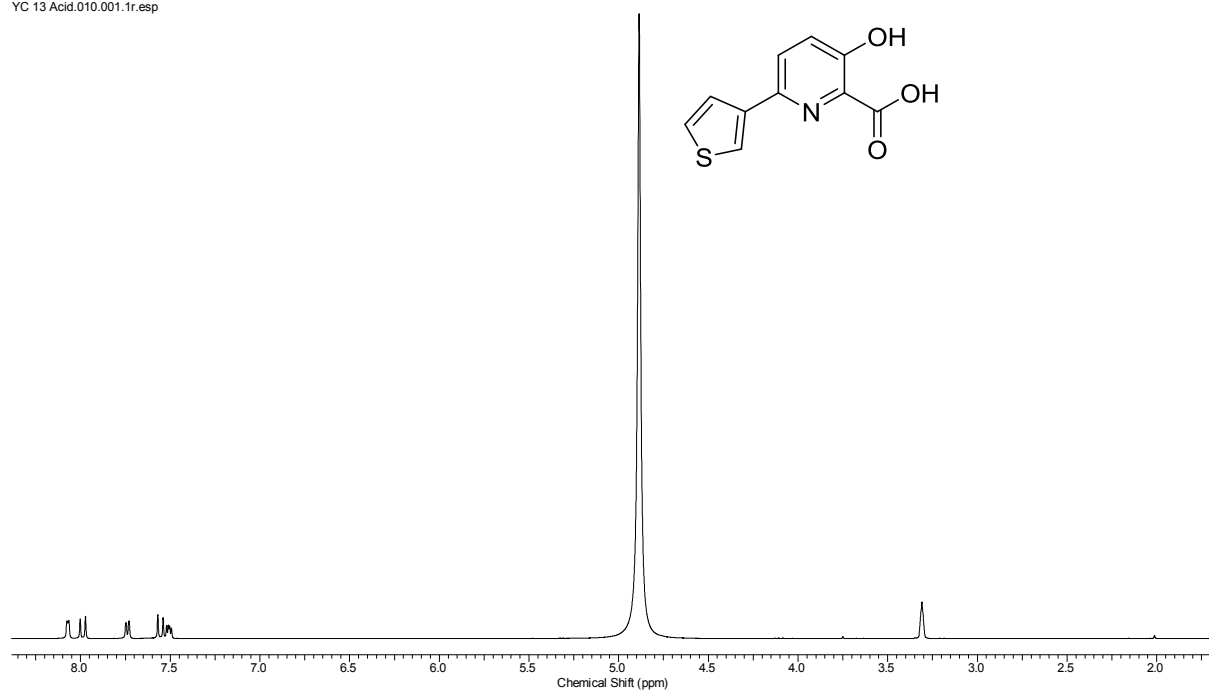


Abbildung 11.130: ¹H-NMR-Spektrum der 3-Hydroxypicolinsäure **225e** (300 MHz, MeOH-*d*₄).

YC 7 Acid.2.010.001.1r.esp

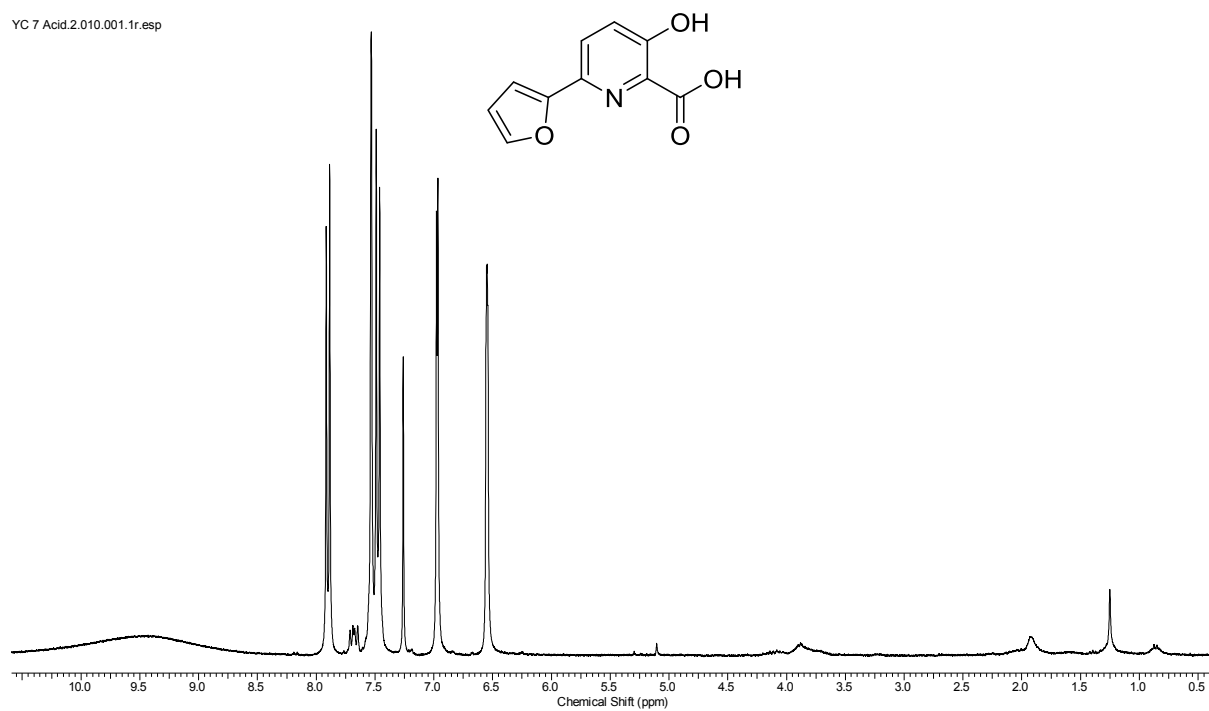


Abbildung 11.131: ¹H-NMR-Spektrum der 3-Hydroxypicolinsäure **225f** (300 MHz, CDCl₃).

KPW20.2.010.001.1r.esp

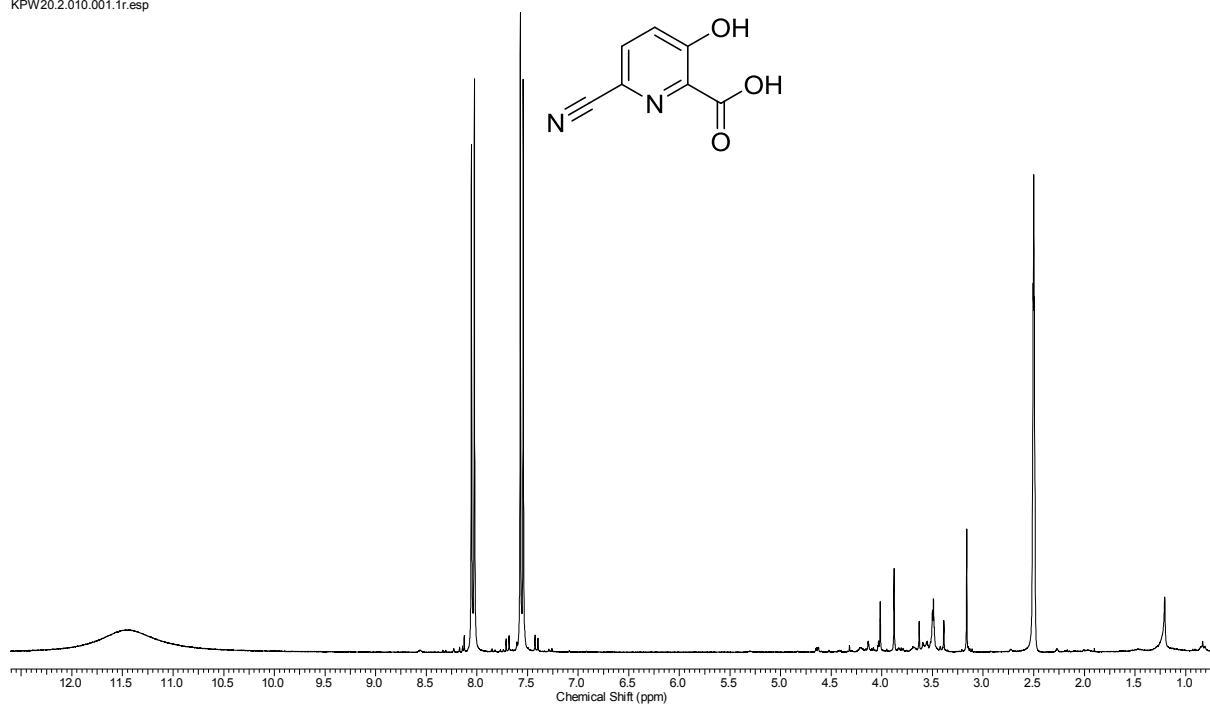


Abbildung 11.132: ^1H -NMR-Spektrum der 3-Hydroxypicolinsäure **225g** (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$).

KPW-45.010.001.1r.esp

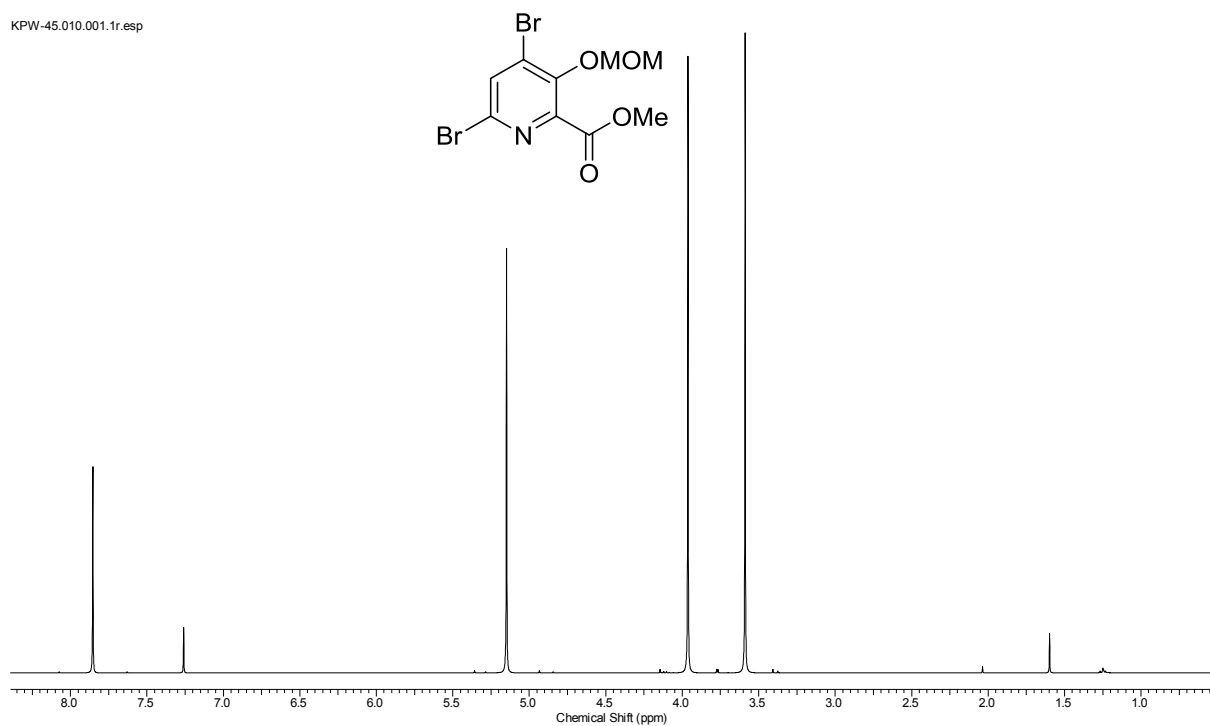


Abbildung 11.133: ^1H -NMR-Spektrum der MOM-Ethers **229** (400 MHz, CDCl_3).

11.4 Spektren zur Synthese substituierter 3-Hydroxypicolinate

KPW-88.020.001.1r.esp

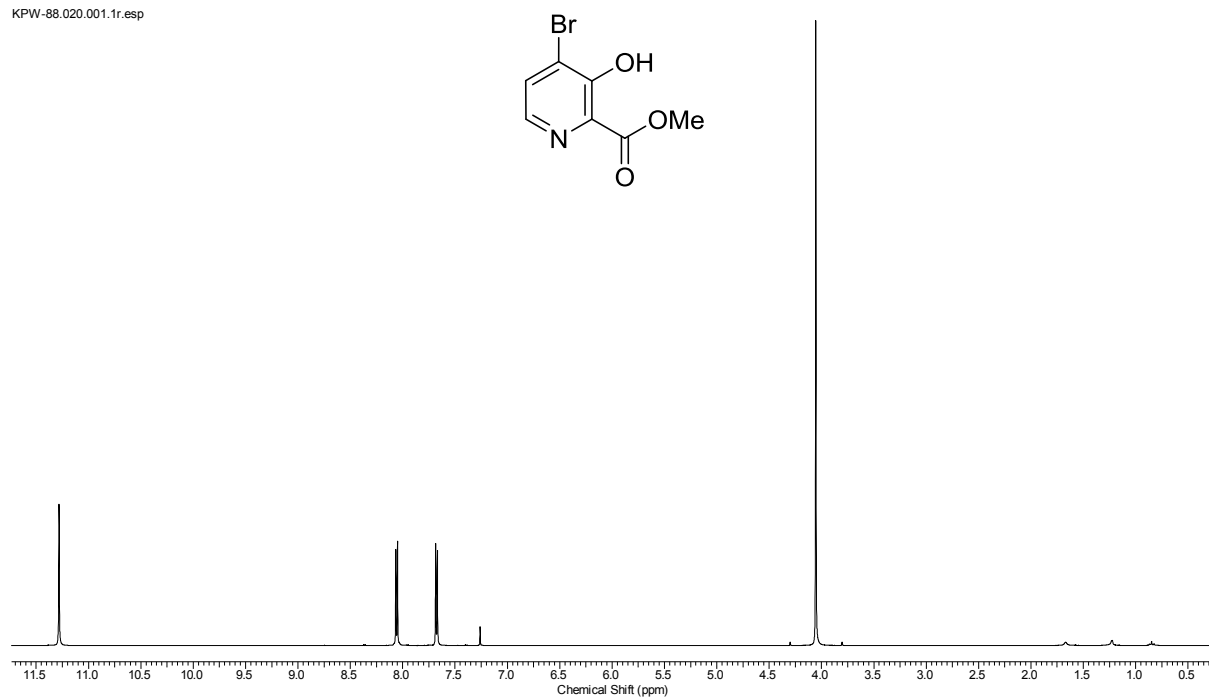


Abbildung 11.134: ¹H-NMR-Spektrum des 3-Hydroxypyridins **230** (300 MHz, CDCl₃).

IRP-8.010.001.1r.esp

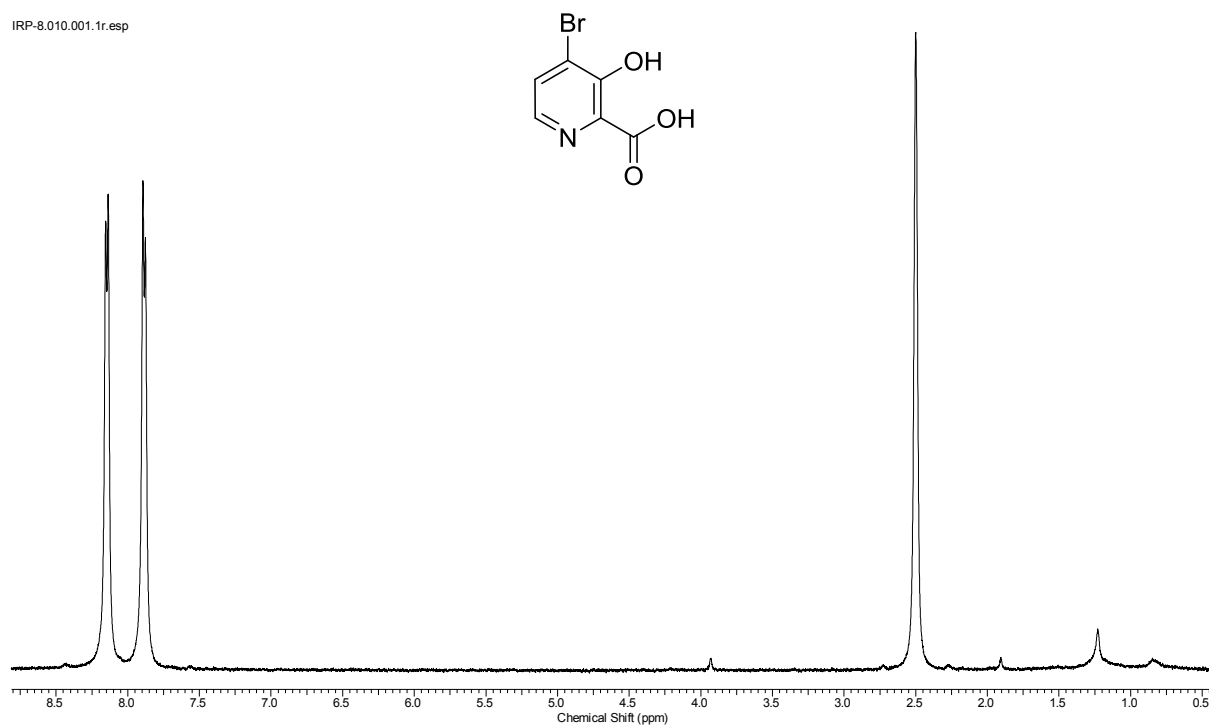


Abbildung 11.135: ¹H-NMR-Spektrum der 3-Hydroxypicolinsäure **231** (300 MHz, DMSO-*d*₆).

KPW24.010.001.1r.esp

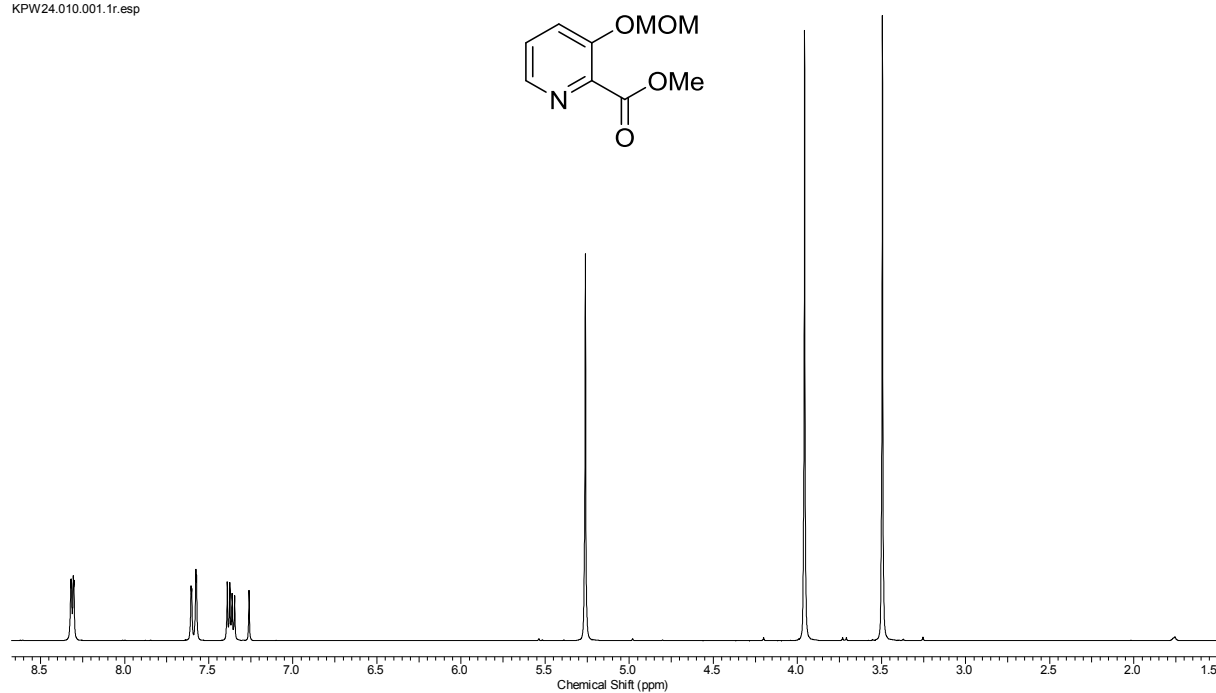


Abbildung 11.136: ¹H-NMR-Spektrum des MOM-Ethers **101** (300 MHz, CDCl₃).

KPW-92.010.001.1r.esp

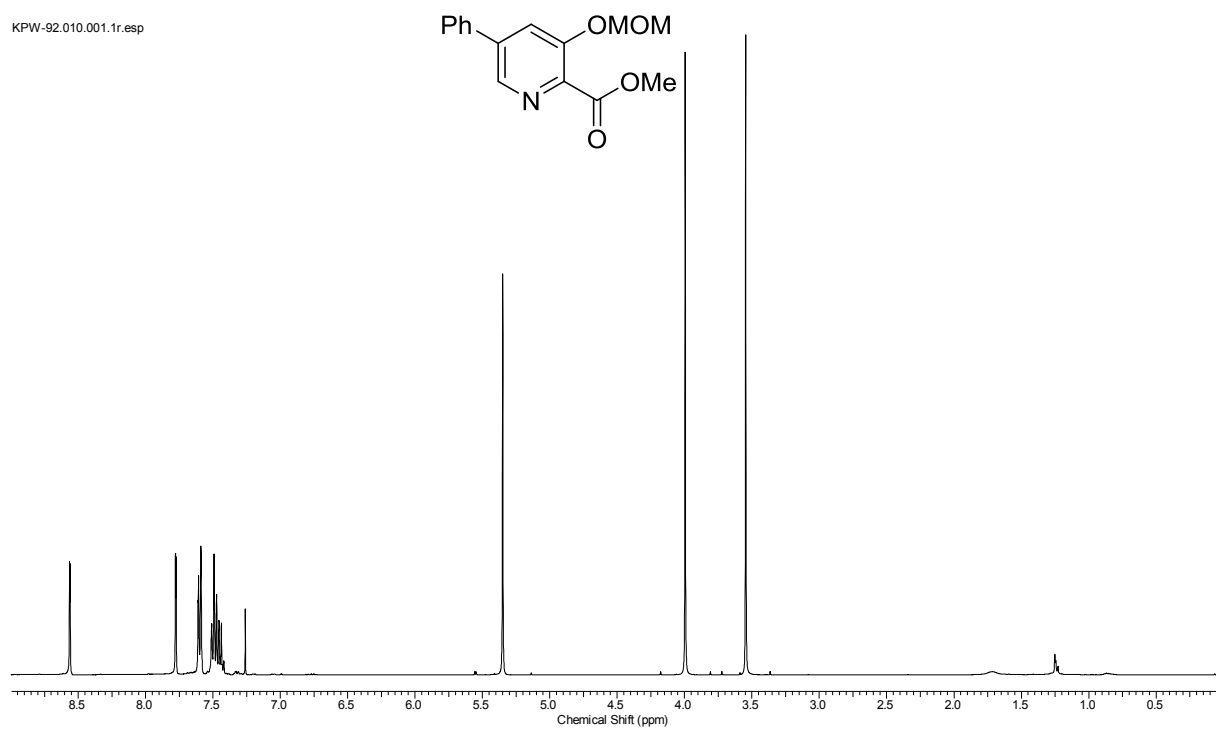


Abbildung 11.137: ¹H-NMR-Spektrum des MOM-Ethers **233** (400 MHz, CDCl₃).

11.5 Spektren zur Synthese von Bis-Carboxamid-Liganden

KPW23.010.001.1r.esp

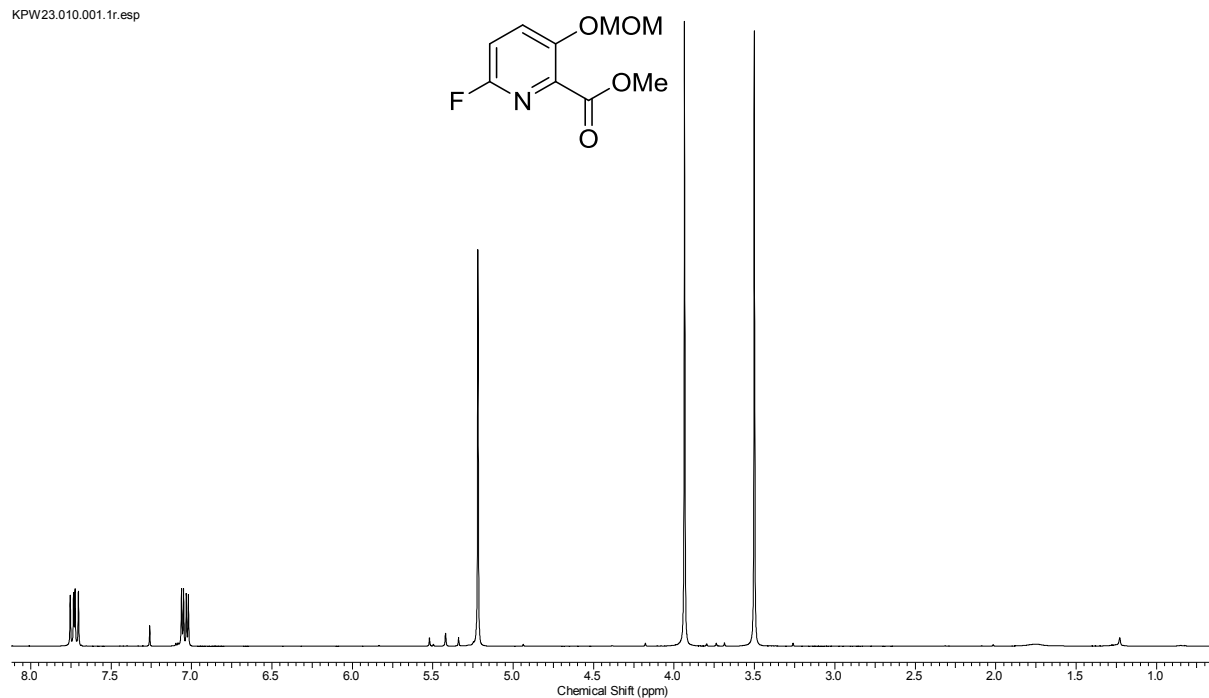


Abbildung 11.138: ¹H-NMR-Spektrum des MOM-Ethers **243** (300 MHz, CDCl₃).

KPW26.010.001.1r.esp

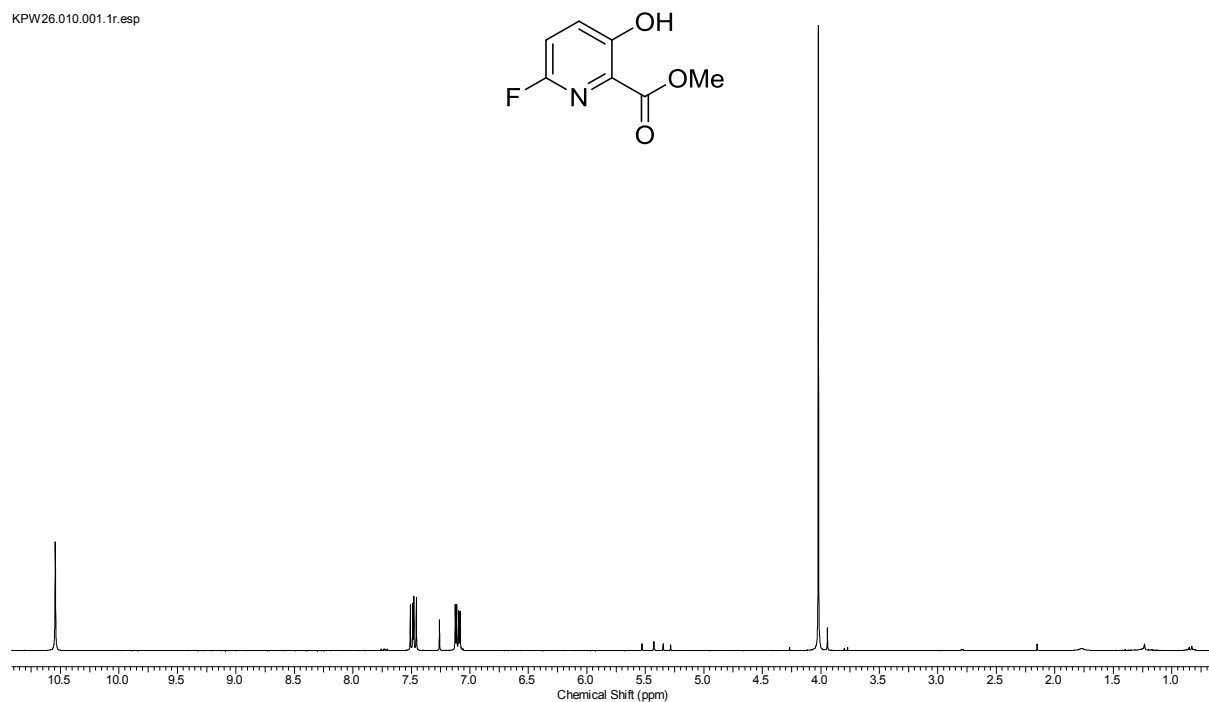


Abbildung 11.139: ¹H-NMR-Spektrum des 3-Hydroxypyridins **244** (300 MHz, CDCl₃).

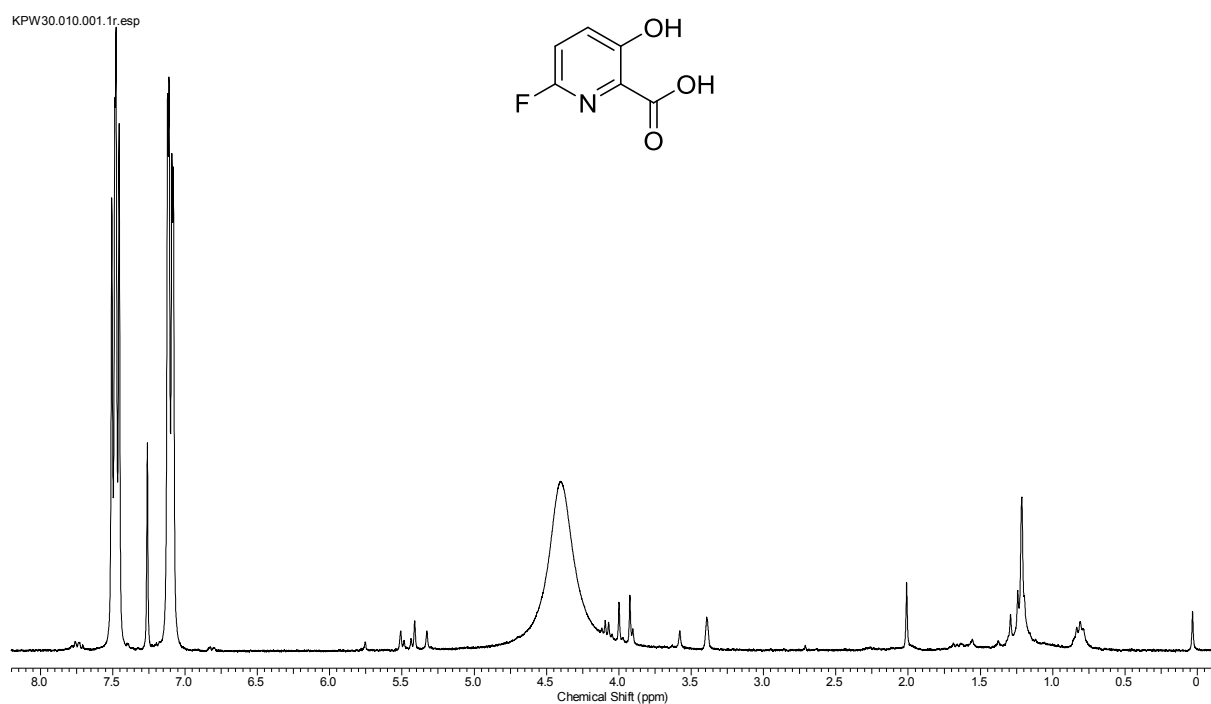


Abbildung 11.140: ^1H -NMR-Spektrum der 3-Hydroxypicolinsäure **246** (300 MHz, CDCl_3).

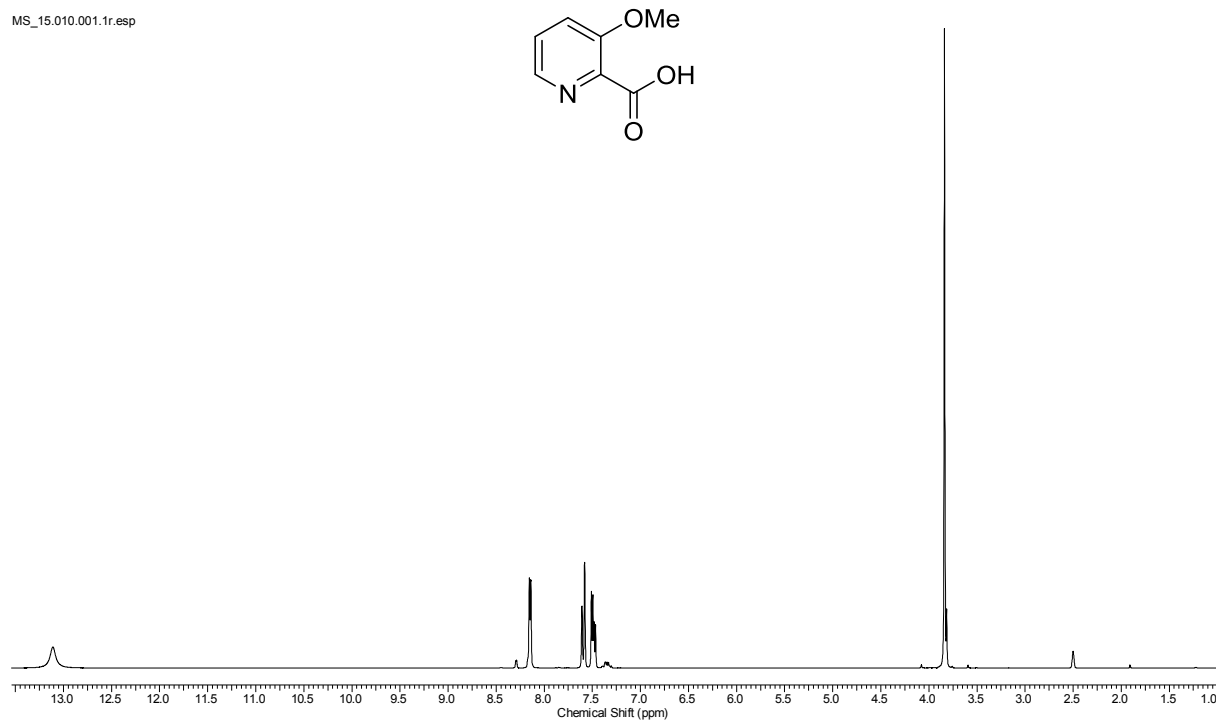


Abbildung 11.141: ^1H -NMR-Spektrum von 3-Methoxypicolinsäure (**241**, 300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$).

11.5 Spektren zur Synthese von Bis-Carboxamid-Liganden

KPW44.020.001.1r.esp

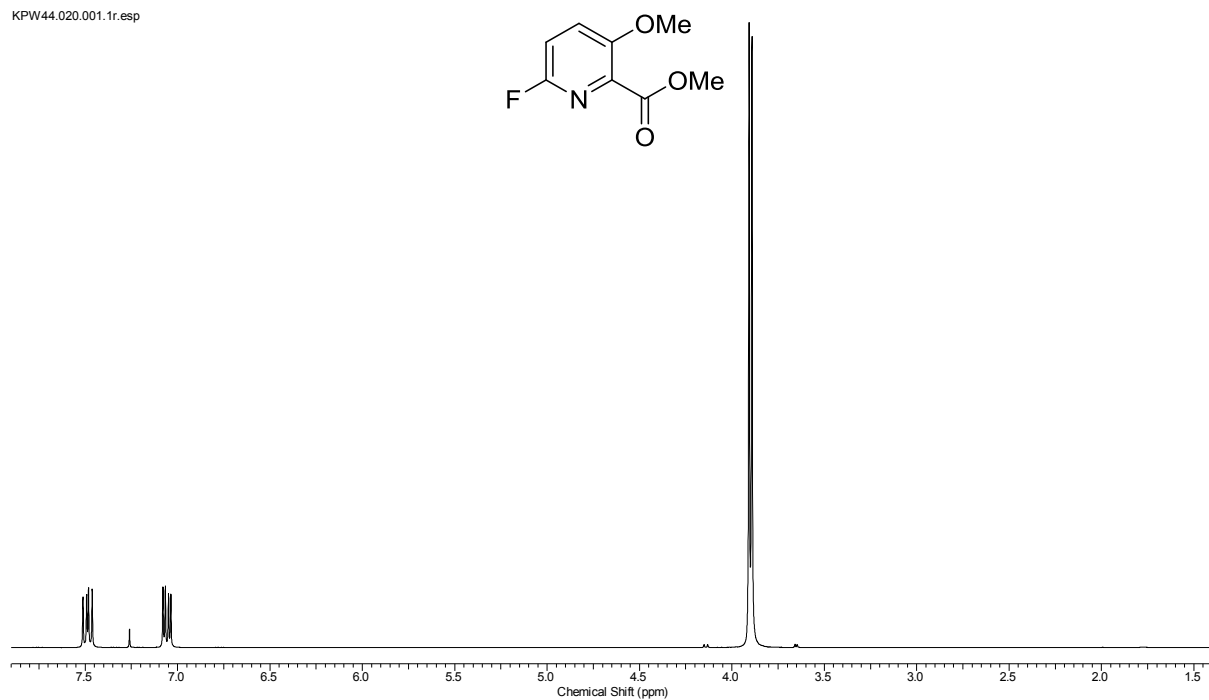


Abbildung 11.142: ¹H-NMR-Spektrum des Pyridins **242** (300 MHz, CDCl₃).

KPW-MS18.010.001.1r.esp

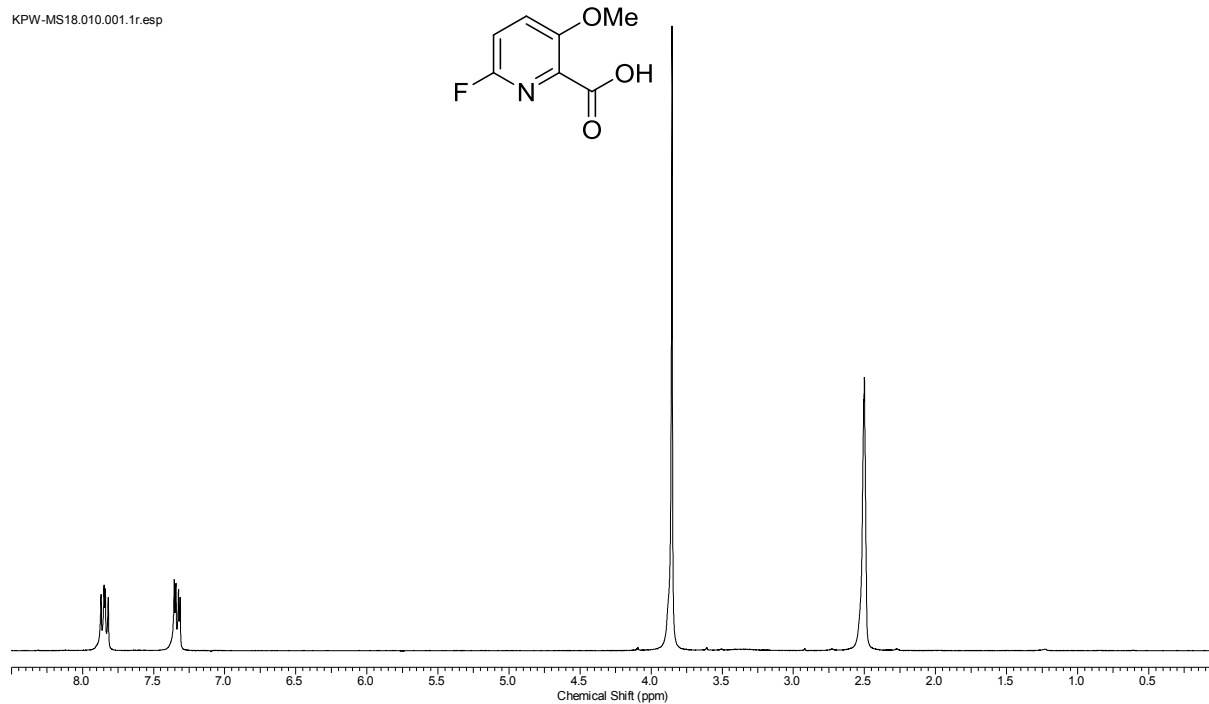


Abbildung 11.143: ¹H-NMR-Spektrum der Picolinsäure **245** (300 MHz, DMSO-*d*₆).

MS_1_3.010.001.1r.esp

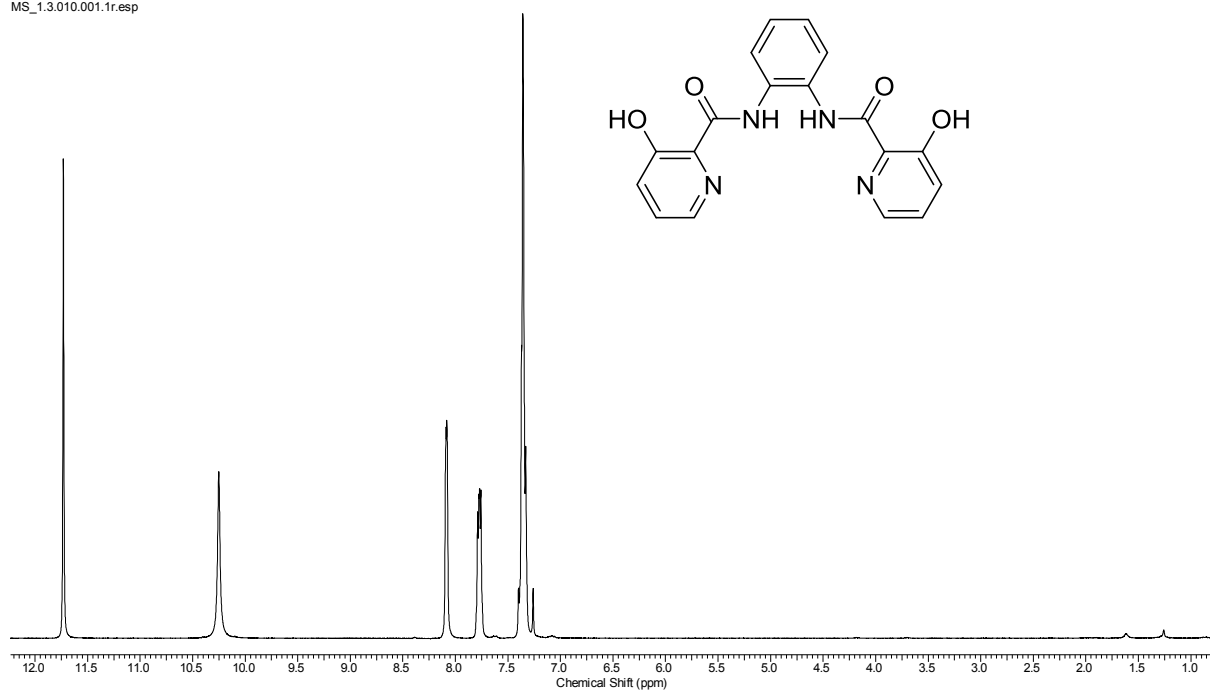


Abbildung 11.144: ¹H-NMR-Spektrum des Liganden **102** (300 MHz, CDCl₃).

MS_8_2.010.001.1r.esp

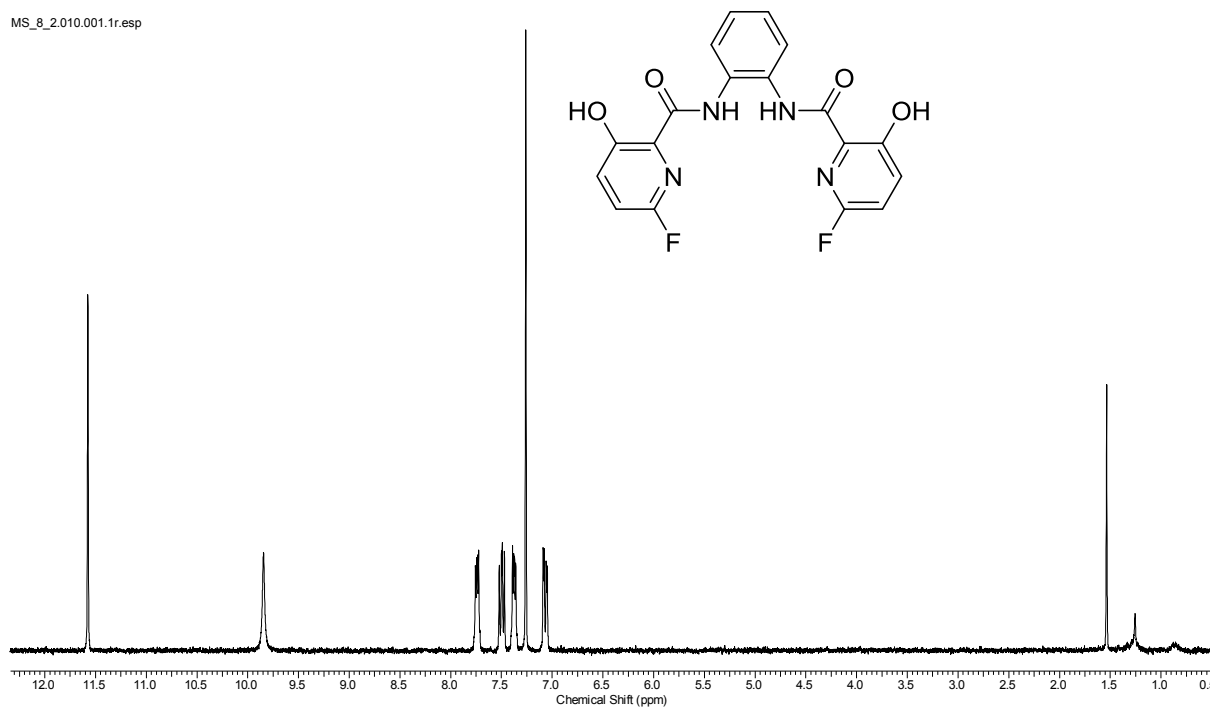


Abbildung 11.145: ¹H-NMR-Spektrum des Liganden **103** (300 MHz, CDCl₃).

11.5 Spektren zur Synthese von Bis-Carboxamid-Liganden

MS16_4.010.001.1r.esp

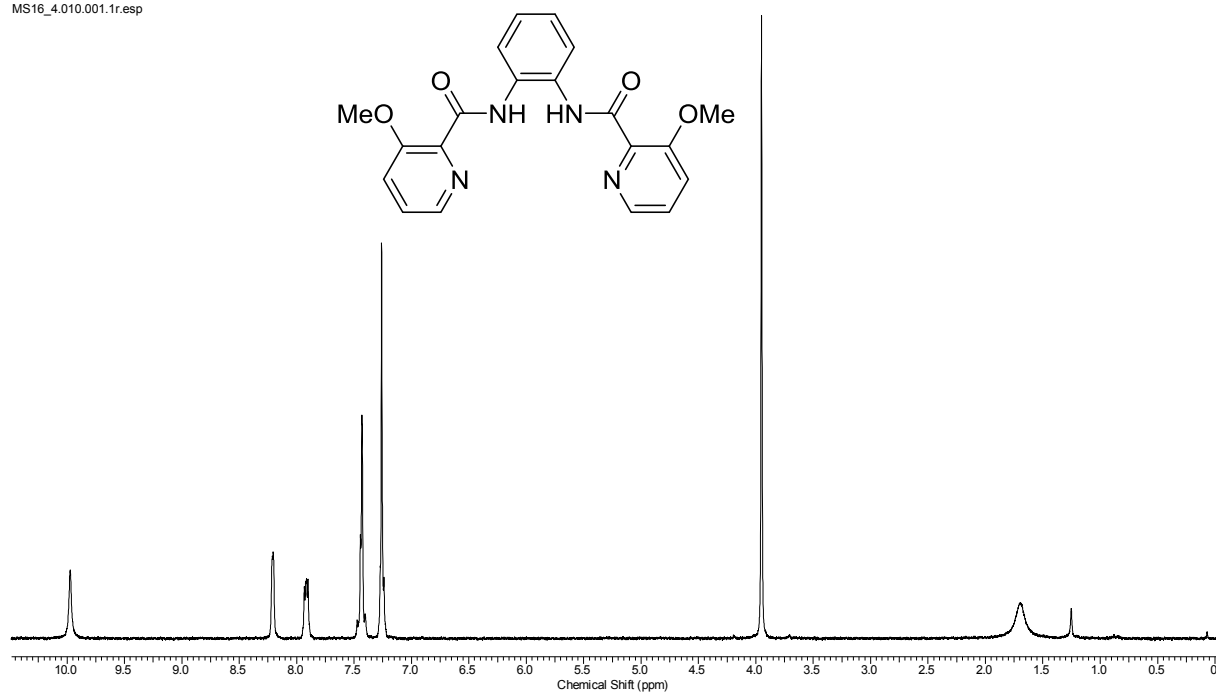


Abbildung 11.146: ^1H -NMR-Spektrum des Liganden **104** (300 MHz, CDCl_3).

MS19.010.001.1r.esp

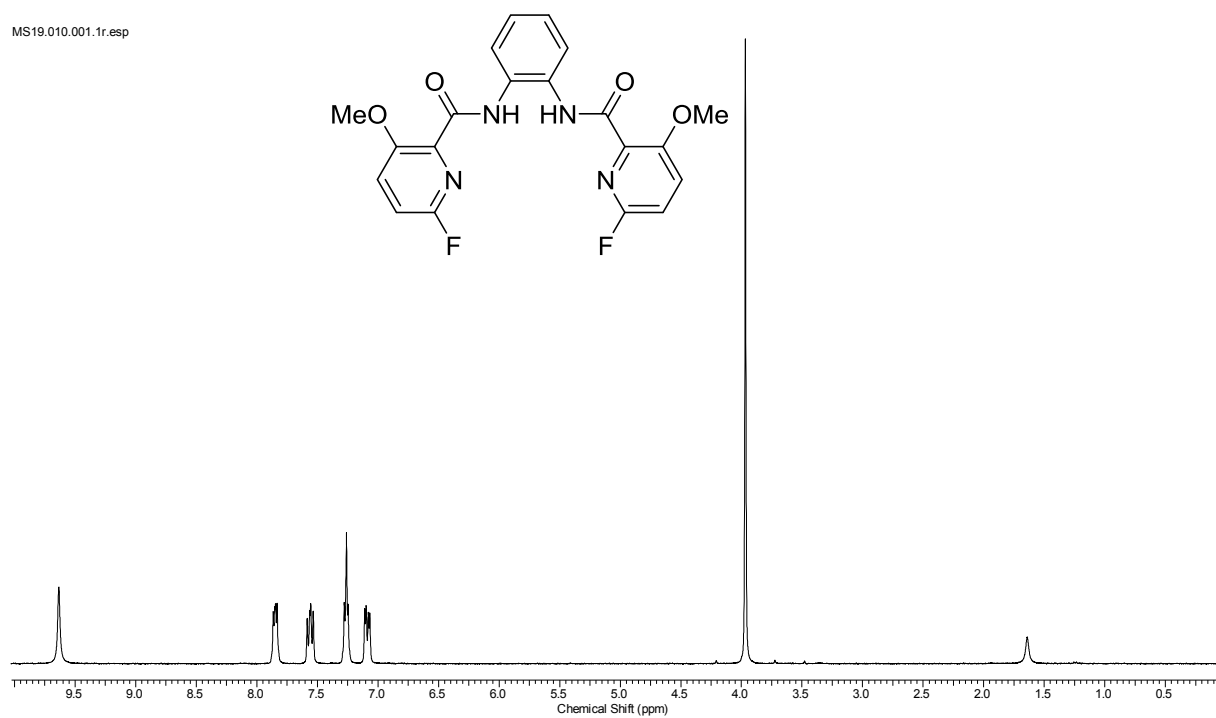


Abbildung 11.147: ^1H -NMR-Spektrum des Liganden **105** (300 MHz, CDCl_3).

11.6 Spektren zu semisynthetischen Arbeiten an Nosiheptid

PW_Nosi1.010.001.1r.esp

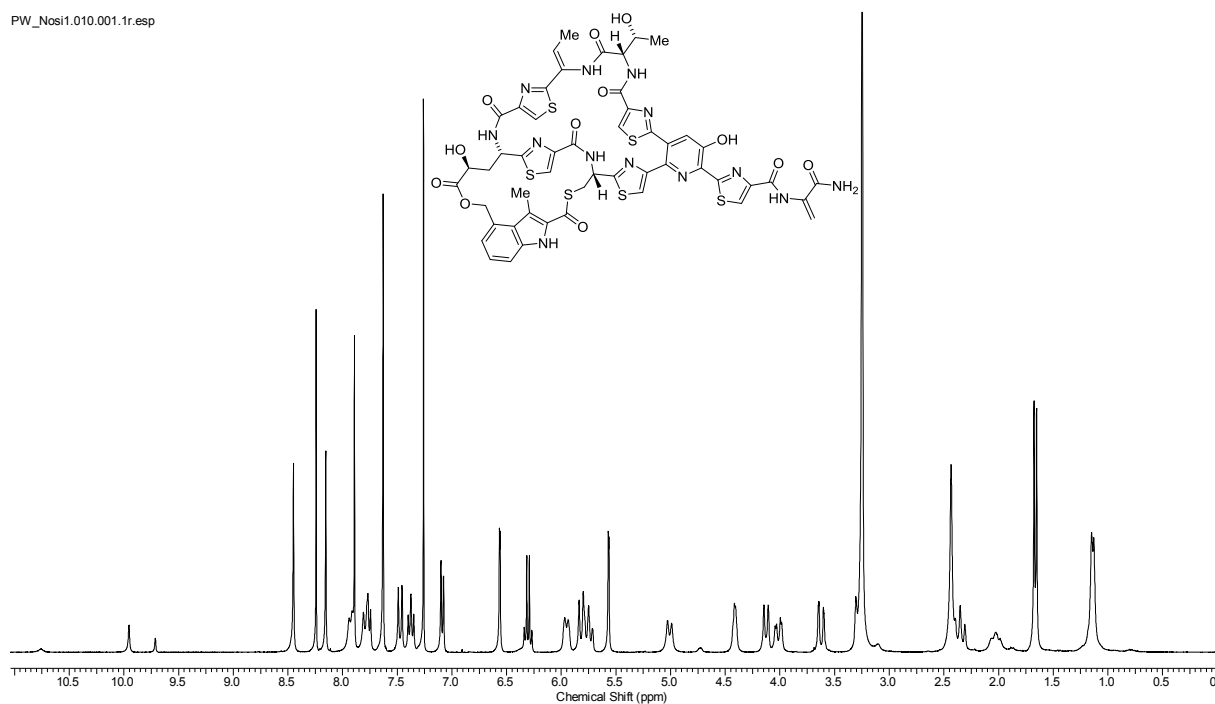


Abbildung 11.148: ^1H -NMR-Spektrum des nat. Nosiheptids (6, 300 MHz, $\text{CDCl}_3/\text{MeOH-}d_4$, 9:1).

11.6 Spektren zu semisynthetischen Arbeiten an Nosiheptid

PW-TsNosl.010.001.1r.esp

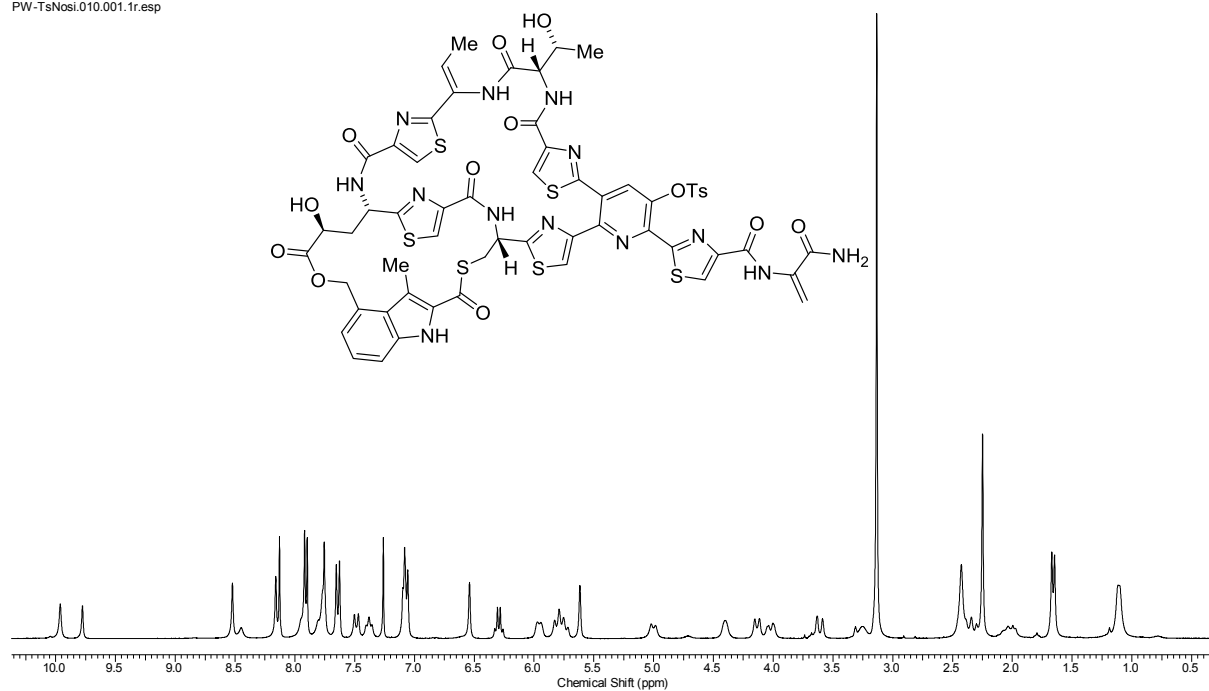


Abbildung 11.149: ^1H -NMR-Spektrum von Tosyl-Nosiheptid (**169**, 300 MHz, $\text{CDCl}_3/\text{MeOH-}d_4$, 9:1).

PW-TsNosl.011.001.1r.esp

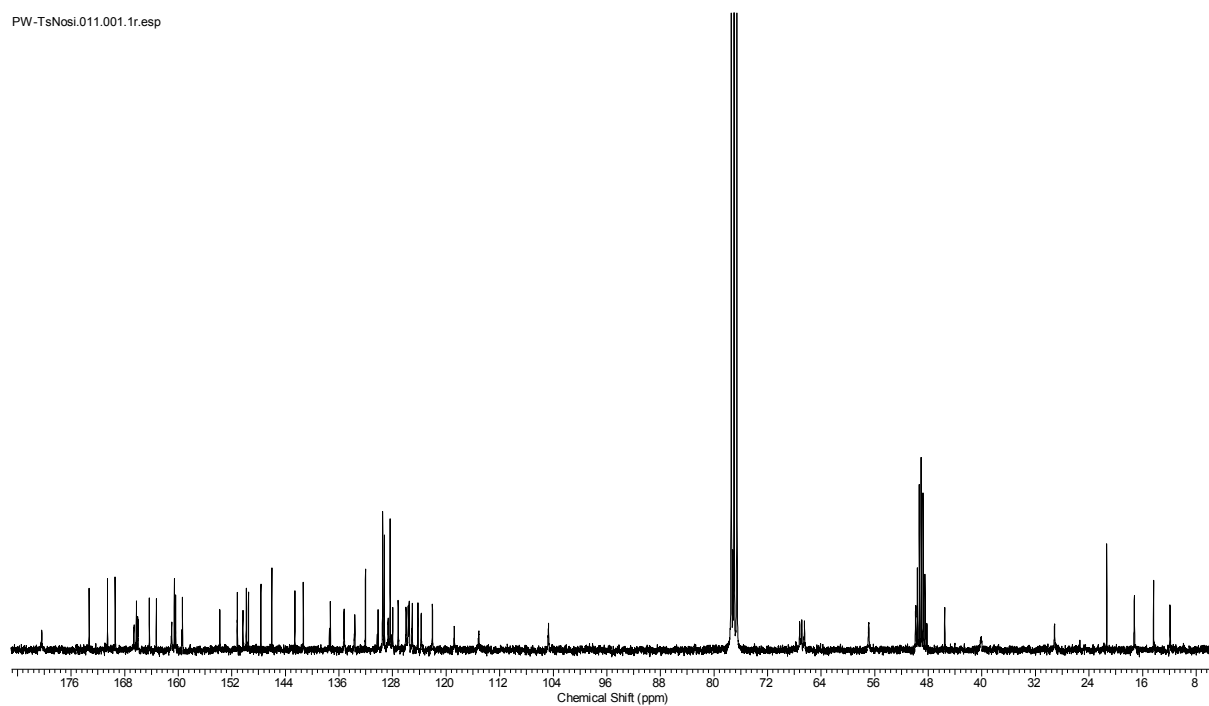


Abbildung 11.150: ^{13}C -NMR-Spektrum von Tosyl-Nosiheptid (**169**, 75 MHz, $\text{CDCl}_3/\text{MeOH-}d_4$, 9:1).

12 Danksagung

Ich bedanke mich bei Prof. Dr. Hans-Dieter Arndt für die interessante und herausfordernde Themenstellung und die Bereitstellung eines exzellenten Arbeitsumfeldes. Sowohl sein uneingeschränkter Rückhalt in allen fachlichen Belangen als auch das entgegengebrachte Vertrauen ermöglichten eine große wissenschaftliche Freiheit.

Prof. Dr. Georg Pohnert danke ich für die bereitwillige Übernahme des Zweitgutachtens.

Allen Mitgliedern des AK Arndt und AK Vilotijević, insbesondere meinen Laborkollegen Dr. Kirtikumar Jadhav, Robert Freund, Veselin Nasufović und Andrea Schramm möchte ich für die gute Zusammenarbeit und ausgezeichnete Arbeitsatmosphäre danken. Meinen Bürokollegen Sabri Chiha und Sebastian Schwenk danke ich für eine motivierende Zusammenarbeit und ihre große Hilfsbereitschaft.

Bei der Synthese von Intermediaten für die Totalsynthese von Nosiheptid haben mich viele Studenten unterstützt. Mein Dank gilt Z. Artex-Alonso, M. Brensing, D. Buff, J. Dahlke und N. Didukh. Ihar Raztsou und Andrea Schramm möchte ich besonders für die Unterstützung bei der Synthese des 3-Hydroxypyridin-Kerns und den damit verbundenen, gefühlt unendlich vielen, Säulenchromatographien danken. Andrea Schramm danke ich darüber hinaus für die Kristallisation der 3-Hydroxypyridin-Isomere.

Lisa-Maria Semmrau und Sophia Walter danke ich für die Unterstützung bei der Durchführung der Hemmhofstests.

Bedanken möchte ich mich auch bei Dr. Christian Janßen für eine hilfreiche Diskussion bezüglich der Indolfragment-Synthese und Vorschlägen zur Wahl eines geeigneten Katalysators.

Meinem Schweizer Kollegen Thomas Winkler danke ich herzlichst für die Bereitstellung des Nosiheptid-Fermentationskuchens, den zahlreichen Diskussionen bezüglich der Eigenschaften dieses mittlerweile liebgewonnen Moleküls und steter Hilfe bei der Auswertung von NMR-Spektren.

Den studentischen Hilfskräften X. Ai, Y. Cong und M. Sauer möchte ich für Ihre Unterstützung bei der Synthese der substituierten 3-Hydroxypicolinate sowie der Biscarboxamid-Liganden danken.

Zahlreichen Mitgliedern des AK Schubert, AK Beckert und AK Heinze danke ich für die entgegenkommende Bereitstellung von Geräten sowie diverser Chemikalien.

Ein großer Dank gilt dem NMR-Team-Mitgliedern Dr. P. Bellstedt, Dr. W. Günther, F. Pielenz, B. Rambach und G. Sentis für einen hervorragenden und uneingeschränkten Service.

Chantale Martin und Dr. Lydia Seyfarth danke ich für die Messung zahlreicher HRMS-Proben, vor allem für die Messungen nach Dienstschluss.

Dr. Helmar Görls danke ich für die Durchführung der Röntgenkristallstrukturanalysen.

Ich bedanke mich herzlich für die Unterstützung durch die wissenschaftlichen Angestellten Dr. C. Ronco, Dr. D. Weiß und H. Zdon, sowie durch Sylke Kaiser.

Ein besonderer Dank geht an Dr. Lydia Seyfarth und Angelika Güther, die durch ihren unermüdlichen Einsatz stets alle Hürden im Laboralltag beiseite geräumt und eine reibungslose Infrastruktur aufrechterhalten haben.

Jun.-Prof. Rene Königs danke ich für die Durchsicht des vorliegenden Manuskripts.

Nicht zuletzt möchte ich mich herzlich bei all jenen Personen bedanken, die mich im privaten Umfeld unterstützten. Ganz speziell danke ich meinen Eltern, Brüdern und Philipp für ihre unbegrenzte Zuwendung. Diese Hilfe lässt sich nicht ermessen.

Liebe Alexa, vielen, vielen Dank für deine ständige Ermunterung, unermesslich viel Geduld und deine bedingungslose Liebe.

13 Selbständigkeitserklärung

Ich erkläre,

dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und unter Verwendung der angegeben Hilfsmittel, persönlichen Mitteilungen (siehe Danksagung) und Quellen angefertigt habe.

Weimar, den . Dezember 2016

K. Philip Wojtas